© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Läuse-Fleckfieber, Zeckenstichfieber und andere Rickettsiosen

Gerhard Dobler

Abstract: **Epidemic typhus, tick-borne spotted-fever, and other rickettioses**. Rickettsiae are a group of intra-cellular, gram-negative organisms which are transmitted to humans mainly or exclusively by various arthropods. Among them is louse-borne typhus which is of historical importance. During the last years a number of unknown human diseases have been detected or described. New molecular data show that the newly detected and tick-borne bacteria of the genus *Ehrlichia* and *Anaplasma* are also related to the order Rickettsiales. Rickettsioses are feverish infections with or without a typical exanthema and can cause life-threatening and fatal diseases. Rickettsioses and also the related ehrlichioses and anaplasmosis are emerging diseases. Rickettsioses are among the most frequent diseases which induce fever in tropical countries. The correct and early diagnosis of rickettsioses is important since delayed, yet correct, antibiotic treatment may increase fatality rates.

Key words: Rickettsioses, tick-borne, flea-borne, louse-borne, scrub typhus, ehrlichiosis, anaplasmosis.

Inhaltsübersicht

1. Geschichte 567
2. Klassifizierung 568
3. Rickettsiosen 569
3.1. Epidemisches Fleckfieber (Läuse-Fleckfieber) 569
3.1.1. Einleitung und Historisches 569
3.1.2. Erreger 569
3.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 569
3.1.4. Klinik 570
3.1.5. Diagnostik 571
3.1.6. Therapie 571
3.1.7. Prophylaxe 571
3.1.8. Zusammenfassung 571
3.2. Endemisches Fleckfieber (Murines Fleckfieber) 571
3.2.1. Einleitung und Historisches 571
3.2.2. Erreger 572
3.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 572
3.2.4. Klinik 572
3.2.5. Diagnostik 573
3.2.6. Therapie 573
3.2.7. Prophylaxe 573
3.2.8. Zusammenfassung 573
3.3. Rickettsienpocken 573
3.3.1. Einleitung und Historisches 573
3.3.2. Erreger 573
3.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 574
3.3.4. Klinik 574
3.3.5. Diagnostik 574
3.3.6. Therapie 574

H. Aspöck (Hrsg.): Krank durch Arthropoden, Denisia **30** (2010): 565–592

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

3.3.7. Prophylaxe . . . 575
3.3.8. Zusammenfassung . . . 575
3.4. Floh-Fleckfieber . . . 575
3.4.1. Einleitung und Historisches . . . 575
3.4.2. Erreger . . . 575
3.4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 575
3.4.4. Klinik . . . 575
3.4.5. Diagnostik . . . 576
3.4.6. Therapie . . . 576
3.4.7. Prophylaxe . . . 576
3.4.8. Zusammenfassung . . . 576
3.5. Zecken-Übertragene Fleckfieber . . . 576
3.5.1. Rocky Mountain Fleckfieber . . . 576
3.5.1.1. Einleitung und Historisches . . . 576
3.5.1.2. Erreger . . . 577
3.5.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 577
3.5.1.4. Klinik . . . 577
3.5.1.5. Diagnostik . . . 578
3.5.1.6. Therapie . . . 578
3.5.1.7. Prophylaxe . . . 578
3.5.1.8. Zusammenfassung . . . 578
3.5.2. Mittelmeer-Fleckfieber . . . 578
3.5.2.1. Einleitung und Historisches . . . 578
3.5.2.2. Erreger . . . 579
3.5.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 579
3.5.2.4. Klinik . . . 579
3.5.2.5. Diagnostik . . . 580
3.5.2.6. Therapie . . . 581
3.5.2.7. Prophylaxe . . . 581
3.5.2.8. Zusammenfassung . . . 581
3.5.3. Afrikanisches Zeckenstichfieber . . . 581
3.5.3.1. Einleitung und Historisches . . . 581
3.5.3.2. Erreger . . . 581
3.5.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 581
3.5.3.4. Klinik . . . 582
3.5.3.5. Diagnostik . . . 582
3.5.3.6. Therapie . . . 583
3.5.3.7. Prophylaxe . . . 583
3.5.3.8. Zusammenfassung . . . 583
3.5.4. Weitere Fleckfieber-Formen . . . 583
4. Tsutsugamushi-Fieber . . . 584
4.1. Einleitung und Historisches . . . 584
4.2. Erreger . . . 584
4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 585
4.4. Klinik . . . 585
4.5. Diagnostik . . . 586
4.6. Therapie . . . 586
4.7. Prophylaxe . . . 586
4.8. Zusammenfassung . . . 586
5. Humane Monozytäre Ehrlichiose . . . 586
5.1. Einleitung und Historisches . . . 586
5.2. Erreger . . . 587

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

5.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 587
5.4. Klinik 587
5.5. Diagnostik 588
5.6. Therapie. 588
5.7. Prophylaxe. 588
5.8. Zusammenfassung. 589
6. Anaplasmose 589
6.1. Einleitung und Historisches 589
6.2. Erreger. 589
6.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 589
6.4. Klinik 590
6.5. Diagnostik 590
6.6. Therapie. 591
6.7. Prophylaxe. 591
6.8. Zusammenfassung. 591
7. Weiterführende Literatur 591

1. Geschichte

Nur wenige „Seuchen“ haben die Geschichte der Menschheit wirklich entscheidend beeinflusst. Neben der Pest und den Pocken ist in dieser Gruppe von Infektionskrankheiten auch das Epidemische Fleckfieber oder Läuse-Fleckfieber zu nennen. Diese Erkrankung, heute selbst bei Tropenmedizinern nur noch wenig bekannt, spielte jedoch insbesondere seit dem Mittelalter eine außergewöhnliche Rolle in der Geschichte der Menschheit und insbesondere der Militärhistorie. Der genaue Ursprung des Fleckfiebers bleibt im Dunkeln. Bisher konnten molekularbiologische Untersuchungen von Mumien oder darauf gefundenen Läusen den Ursprung des Erregers nicht eindeutig klären. Eindeutig nachweisbar ist das Fleckfieber erstmalig im Spanien des 15. Jahrhundert. Ob es aus Amerika nach Spanien eingeschleppt wurde oder ob es sich von Spanien aus über Europa und auch in die neue Welt ausbreitete ist Gegenstand der Diskussion und kann wohl erst dann endgültig geklärt werden, wenn in präkolumbianischen Läusen Nukleinsäure des Erregers entdeckt wird.

Eindeutig nachweisen lässt sich das Läuse-Fleckfieber im 16. Jahrhundert in Italien. Fracastotius unterscheidet das Fleckfieber 1546 in seinem Buch „Contagione“ von der Pest. Mehr als 100 Jahre später, im Jahr 1676, schreibt der Militärarzt die erste bekannte Monographie über das Fleckfieber mit dem Titel „The Infection of Military Camps“. Rund 60 Jahre später, im Jahr 1739, unterscheidet Huxham erstmalig zwischen dem Fleckfieber und dem Typhus abdominalis. Auch der französische Arzt Boissier de Sauvages unterscheidet zwischen den beiden Erkrankungen und nennt das Fleckfieber erstmals Typhus exanthematicus im Gegensatz zum Typhus abdominalis. Hundert Jahre später unterscheidet der amerikanische Arzt Gerhard das Fleckfieber und den Typhus abdominalis aufgrund pathologischer Unterschiede in Verstorbenen.

Mit dem Ende des 19. Jahrhunderts beginnt die moderne Historie der Entdeckung der verschiedenen Formen des Fleckfiebers. Charles Nicolle entdeckt 1909 die Rolle der Läuse als Vektoren des Fleckfiebers. „Jahre später entdeckt Nicolle den Erreger des Läuse-Fleckfiebers und er erhält für seine Forschungen am Fleckfieber 1929 den Nobelpreis. 1910 beschreibt Brill in New York eine Form des Fleckfiebers, die sich später als reaktivierte Form des Fleckfiebers (sog. Brill-Zinsser-Erkrankung) herausstellt. 1907 entdeckt Ricketts den Erreger des Rocky Mountain-Fleckfiebers im Blut von Verstorbenen und mutmaßt, dass der Erreger des Läuse-Fleckfiebers den von ihm entdeckten Bakterien ähnlich sei. Er wird nur drei Jahre später während einer Ausbruchsuntersuchung in Mexiko am Läuse-Fleckfieber versterben. 1914 bestätigt der am Hamburger Tropeninstitut arbeitende polnische Arzt von Prowazek die Beobachtungen von Ricketts. Auch er stirbt am Fleckfieber während eines Ausbruchs. Zu Ehren dieser beiden Forscher wird der Erreger des Läuse-Fleckfiebers *Rickettsia* (*R.*) *prowazekii* genannt. 1916 entdecken die beiden Ärzte Weil und Felix in Berlin, dass bestimmte Bakterien der Gattung *Proteus* serologisch mit dem Blut von Patienten mit Läuse-Fleckfieber reagieren. Der erste serologische Nachweis war damit entdeckt. 1926 unterscheidet Maxcy zwischen einer schwer verlaufenden durch Läuse übertragenen oder Epidemischen Fleckfieber-Form und einer milderen durch Rattenflöhe übertragenen Form, dem Murinen oder Endemischen Fleckfieber (WOODWARD 1973).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Bis 1984 bekannte humanpathogene Rickettsienarten	Zwischen 1984 und 2005 neu entdeckte humanpathogene Rickettsienarten
• *Rickettsia conorii*	• *R. japonica*
• *Rickettsia typhi*	• *R. caspia*
• *Rickettsia prowazekii*	• *R. africae*
• *Rickettsia sibirica*	• *R. honei*
• *Rickettsia australis*	• *R. mongolotimonae*
• *Rickettsia akari*	• *R. slovaca*
• *Rickettsia rickettsii*	• *R. heilongjiangensis*
• *Rickettsia israelensis*	• *R. aeschlimanii*
	• *R. parkeri*
	• *R. massiliae*
	• *R. felis*
	• *R. marmionii*

Abb. 1: Bedeutung der Rickettsien als „emerging" Erreger und Entdeckung humanpathogener Rickettsienarten.

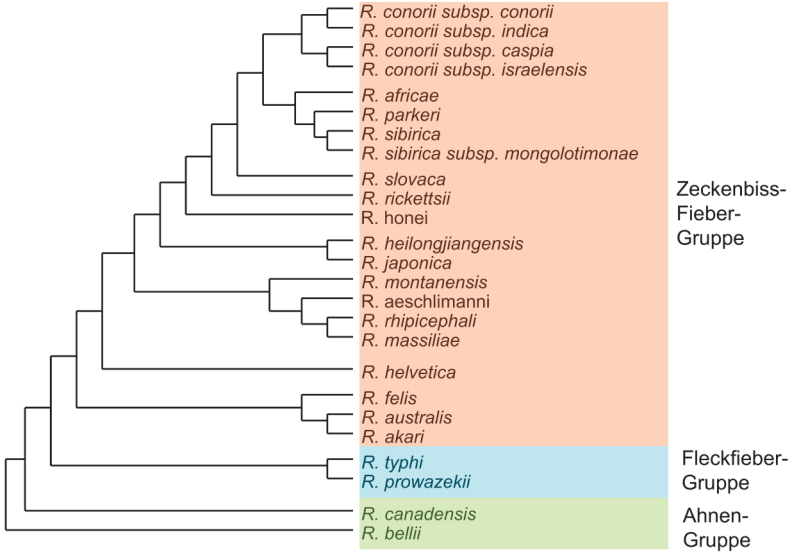

Abb. 2: Klassifizierung und Taxonomie der Familie

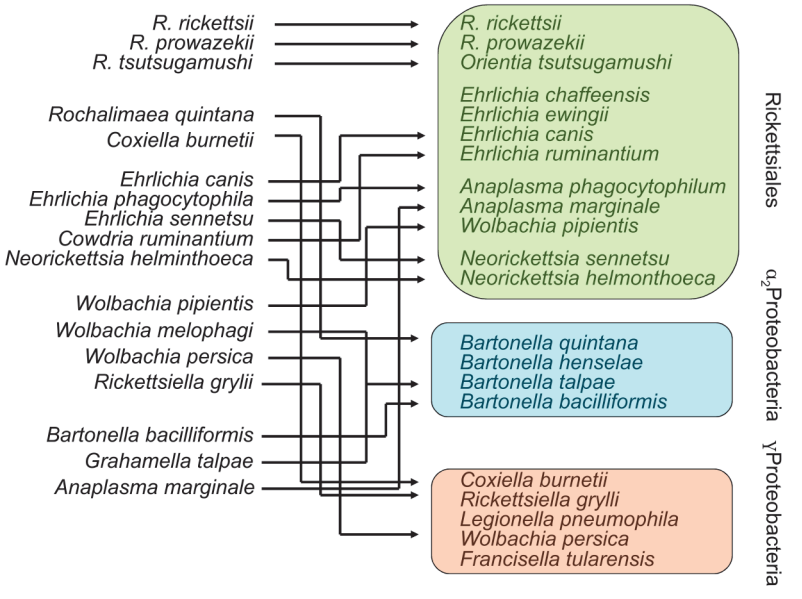

Abb. 3: Phylogenie innerhalb der Gattung *Rickettsia*.

Insbesondere im 1. Weltkrieg spielte das Fleckfieber eine bedeutende Rolle. Deshalb wurde zwischen den beiden Weltkriegen ein Impfstoff entwickelt, der in Läusen produziert wurde. Der Erreger des Fleckfiebers wurde erst in Hühnereiern und dann auch in der Zellkultur gezüchtet. Die Kultur des Erregers *R. prowazekii* eröffnete die Möglichkeiten eines intensiven Studiums dieses Erregers und auch der mittlerweile entdeckten weiteren humanpathogenen Rickettsien. Die Anwendung der modernen molekularbiologischen Techniken und Verfahren führte zur Entschlüsselung des Gesamtgenoms von *R. prowazekii* im Jahr 1998. Es folgten weitere Gesamtgenome, u.a. von *R. typhi*, dem Erreger des Endemischen Fleckfiebers, *R. conorii*, dem Erreger des Mittelmeer-Fleckfiebers und *R. rickettsii*, dem Erreger des Rocky Mountain-Fleckfiebers. Diese Erkenntnisse und die Möglichkeiten des molekularbiologischen Nachweises von Rickettsien in Patienten und in ihren Vektoren führten zu einer Renaissance der Rickettsienforschung in den letzten Jahren. Zunehmend wird die Bedeutung dieser Erreger für verschiedene Erkrankungen nachgewiesen (RAOULT et al. 1997b, PAROLA et al. 2005). Rickettsien spielen eine enorme Bedeutung in der Biowaffen-Forschung und gelten als wichtige „emerging" Infektionen (Abb. 1).

2. Klassifizierung

Mit den zunehmenden Kenntnissen zur Biologie und Molekularbiologie der Rickettsien und mit der Entdeckung und Beschreibung neuer Rickettsienarten machte die Systematik der Rickettsien einige Wandlungen durch. Viele Arten, z. B. der Erreger des Q-Fiebers, *Coxiella burnetii*, die früher den Rickettsien zugeschrieben wurden, werden nun in andere Bakteriengruppen klassifiziert (Abb. 2).

Rickettsiaceae.

Ordnung: Rickettsiales
Familie: Rickettsiaceae
- Gattung: *Rickettsia*
  - Arten: *R. prowazekii*, *R. typhi*, *R. rickettsii* u.v.a.
- Gattung: *Orientia*
  - Art: *O. tsutsugamushi*

Familie: Anaplasmataceae
- Gattung: *Ehrlichia*
  - Arten: *E. chaffeensis*, *E. ewingii* u.a.
- Gattung: *Anaplasma*
  - Arten: *A. phagocytophilum* u.a.
- Gattung: *Neorickettsia*
  - Arten: *N. sennetsu* u.a.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Innerhalb der Gattung *Rickettsia* können mindestens 3 Gruppen von Rickettsien unterschieden werden, die zueinander eine größere Verwandtschaft besitzen als zu Mitgliedern anderer Gruppen (ROUX et al. 1995, 2000). Dieses sind die Zecken-Fleckfieber-Gruppe (Zeckenstichfieber-Gruppe), die Epidemische-Fleckfieber-Gruppe und die sog. Ahnen-Rickettsien-Gruppe (Abb. 3).

Diese engere Verwandtschaft innerhalb der genannten Gruppen lässt sich sowohl serologisch als auch molekularbiologisch nachweisen. Mit konventionellen serologischen Verfahren (ELISA, Immunfluoreszenz) lassen sich Antikörper gegen Rickettsien innerhalb einer Gruppe aufgrund der breiten Kreuzreaktionen nicht voneinander unterscheiden. Eine serologische Unterscheidung ist aber zwischen Antikörpern der Epidemischen Fleckfieber-Gruppe und Zeckenstichfieber-Gruppe meist möglich. Die serologische Unterscheidung von Antikörpern gegen Rickettsien-Arten einer Gruppe ist mittels Westernblot nach Vorabsorption kreuzreagierender Antikörper nur in wenigen Speziallabors auf der Welt möglich. Eine sichere Unterscheidung und Zuordnung von Rickettsien ist nur nach der Sequenzierung mehrerer Gene (z. B. gltA, ompA, ompB, sca4 u.a.) möglich.

3. Rickettsiosen

3.1. Epidemisches Fleckfieber (Läuse-Fleckfieber)

3.1.1. Einleitung und Historisches

Das Epidemische Fleckfieber oder Läuse-Fleckfieber ist die älteste bekannte Rickettsiose und gleichzeitig medizinhistorisch die wichtigste durch Rickettsien hervorgerufene Erkrankung. Möglicherweise ist sie bereits als „Pest des Thukydides" im griechischen Altertum aufgetreten. Auch eine Beschreibung aus dem 11. Jahrhundert in Spanien deutet möglicherweise auf das Epidemische Fleckfieber hin. Spätestens seit dem 16. Jahrhundert ist das Fleckfieber in Europa belegt. Der Ursprung des Erregers bleibt allerdings bisher im Dunkeln der Geschichte verborgen. Möglicherweise kann er durch weitere molekularbiologische Untersuchungen in Mumien oder deren Ektoparasiten (Läuse) geklärt werden. Entscheidend auf die Weltgeschichte nahm das Epidemische Fleckfieber Einfluss im Verlauf des napoleonischen Russland-Feldzugs. Dort erkrankten nach heutigen Kenntnissen rund ein Drittel aller französischen Soldaten am Fleckfieber und ein Fünftel der gesamten Truppe starb im Verlauf des Winterfeldzugs am Läuse-Fleckfieber. Insgesamt kehrten von den ursprünglichen 70.000 Soldaten nur 3.000 nach Frankreich zurück (RAOULT et al. 2006). Alle wichtigen Erkenntnisse zur Übertragung und zum Erreger von Rickettsiosen wurden in allererster

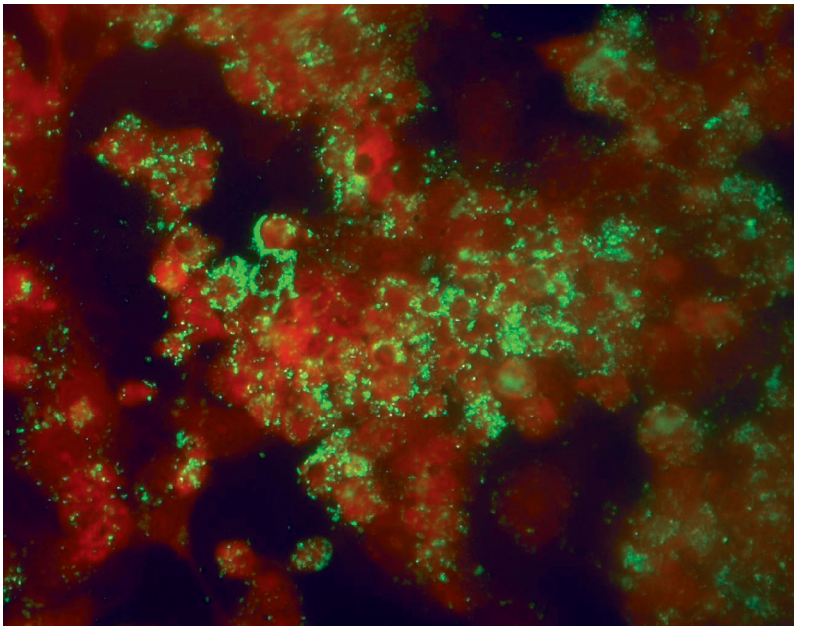

Abb. 4: *Rickettsia prowazekii* in Vero-Zellen dargestellt mittels Immunfluoreszenz.

Linie am Erreger des Epidemischen Fleckfiebers gewonnen. Die bisher einzigen gegen Rickettsiosen entwickelten Impfstoffe waren Impfstoffe gegen das Läuse-Fleckfieber zum Schutz der Soldaten. Die erste Gesamtgenom-Sequenzierung einer Rickettsienart wurde an *R. prowazekii* durchgeführt (FOURNIER et al. 2002).

3.1.2. Erreger

R. prowazekii ist ein gramnegatives stäbchenförmiges Bakterium mit einer Größe von 0,8-2 x 0,3-0,5 µm (Abb. 4). Rickettsien leben ausschließlich intrazellulär und können auf unbelebten Nährböden nicht kultiviert werden. *R. prowazekii* ist nahe mit dem Erreger des Murinen Fleckfiebers, *R. typhi*, verwandt und bildet mit diesem die Fleckfieber-Gruppe in der Gattung *Rickettsia*. *R. prowazekii* kann mit basischem Fuchsin angefärbt werden, während sie sich in der Gramfärbung nicht ausreichend darstellen lassen. Das Genom des Fleckfieber-Erregers konnte komplett sequenziert werden. Er besitzt eine zirkuläre Form mit einer Länge von 1,1 Megabasenpaaren. *R. prowazekii* kann molekularbiologisch durch Sequenzierung u.a. des Citratsynthase-Gens (gltA) und des Oberflächenprotein B-Gens (ompB) eindeutig identifiziert werden (ZHU et al. 2005b).

3.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Einziger bekannter Überträger von *R. prowazekii* ist die Körperlaus (*Pediculus humanus humanus*; Abb. 5). Die Laus infiziert sich am Blut eines infizierten und bakteriämischen Patienten (entweder akut krank oder im Rahmen einer Reaktivierung einer zurückliegenden Infekti-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abb. 5: *Pediculus humanus humanus* aus der einzigen bekannten Laborkolonie im Staatlichen Institut für Epidemiologie Lviv, Ukraine.

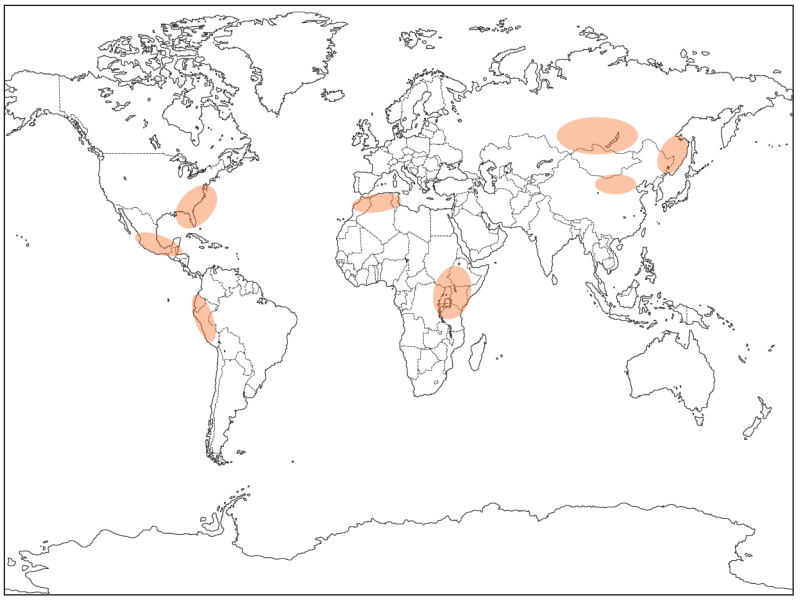

Abb. 6: Aktuell bekannte weltweite Verbreitung des Läuse-Fleckfiebers

on). Die Rickettsien vermehren sich im Darmepithel und werden in das Darmlumen und mit dem Läusekot ausgeschieden. Die Ausscheidung der Rickettsien beginnt frühestens 5 Tage nach der Infektion. Die rupturierten Darmepithelien führen dazu, dass das aufgenommene Blut in die Hämolymphe der Laus übertritt. Infizierte Läuse erscheinen rot, das Fleckfieber wird daher auch als „Rotlaus-Krankheit" bezeichnet. Die infizierte Laus stirbt an der Rickettsien-Infektion (RAOULT et al. 1999). Im Läusekot ist *R. prowazekii* sehr stabil und kann bis zu 100 Tage infektiös bleiben. Die Infektion des Menschen erfolgt durch Einreiben von Rickettsien-haltigem Läusekot in eine Stichstelle oder durch Einreiben in die Konjunktiven. Auch eine Aerosolinfektion ist möglich, was den Erreger auch als biologische Waffe geeignet erscheinen lässt. Der Mensch galt lange Zeit als einziger Wirt von *R. prowazekii*. In den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts konnte *R. prowazekii* in nordamerikanischen Flughörnchen (*Glaucomys volans*) nachgewiesen werden, die mittlerweile als ein mögliches natürliches Reservoir angesehen werden (WALKER 1988).

Das Läuse-Fleckfieber ist insbesondere in den kälteren Gegenden der Erde verbreitet, wo Menschen sich in Felle oder Kleidung hüllen. In dieser Kleidung leben die Läuse und können Fleckfieber übertragen. Die Haupt-Verbreitungsregionen stellen damit insbesondere die kühlen montanen Regionen unserer Erde dar. Zu den bekannten Verbreitungsgebieten des Fleckfiebers zählen u.a. die Bergregionen Äthiopiens, Ostafrikas (RAOULT et al. 1997c) und des Atlasgebirges in Afrika (PERINE et al. 1992), die Hochtäler der Rocky Mountains und der Anden in Zentral- und Südamerika, die Gebirgstäler Zentralasiens und Teile Sibiriens (Abb. 6).

3.1.4. Klinik

Rickettsien vermehren sich vorwiegend in den Endothelzellen des menschlichen Körpers. Alle klinischen Symptome entstehen damit aus der Schädigung des Endothelsystems. Nach einer Inkubationszeit von 10 bis 14 Tagen beginnt die Symptomatik plötzlich mit hohem Fieber und starken Kopfschmerzen. Der akut auftretenden schweren Symptomatik geht häufig ein 1-3tägiges allgemeines Krankheitsgefühl voraus. In mehr als der Hälfte der Patienten kann das makuläre, makulopapuläre oder petechiale Exanthem nachgewiesen werden, das typischerweise am Stamm beginnt und sich dann auf die Extremitäten ausbreitet. Gleichzeitig klagen die Patienten über allgemeines Krankheitsgefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen, Appetitlosigkeit und Frösteln (PERINE et al. 1992). Auch Symptome von Seiten des Respirationstrakts (Husten, Rasselgeräusche, Dyspnoe) werden häufig (> 50 % der Patienten) beschrieben. Die meisten Patienten weisen eine ZNS-Symptomatik auf, u.a. Meningismus, zentralnervöse Anfälle, Hörstörungen, Verwirrtheit, Eintrübung bis hin zum Koma).

Komplikationen entstehen meist durch die Schädigung des Endothels und den daraus resultierenden Schädigungen. Dabei kann jedes Organ betroffen sein. An den Extremitäten werden häufig Nekrosen der Zehen oder der Finger beobachtet, die durch die gestörte Zirkulation in den geschädigten Gefäßen zustande kommen. In der Haut manifestieren sich Endothelschäden als Petechien. Je nachdem, welche Organe geschädigt werden, können Leber-, Nieren-, Myokardsymptome auftreten. In bis zu 7 % wird eine Multiorganbeteiligung mit Multiorganversagen und Schock festgestellt. Auch thrombotische Geschehen im ZNS werden beschrieben (PERINE et al. 1992). Vor Einführung der antibiotischen Therapie lag die Letalität des Fleckfiebers bei mehr als 50 %. Mit antibiotischer Therapie konnte die Letalität auf <5 % gesenkt werden. Doch führt eine verzögerte Diagnosestellung auch heute noch, trotz verfügbarer effektiver Therapie, zu Todesfällen.

R. prowazekii führt im Patienten zu einer chronischen Infektion. Das genaue Gewebe oder der genaue Zelltyp, in dem die Rickettsien latent überleben können

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

ist bisher noch nicht identifiziert. Jahre nach einer durchgemachten Fleckfieber-Infektion kann eine Reaktivierung der latenten Infektion stattfinden mit dem erneuten Auftreten von Symptomen. Die Symptomatik dieser als „Brill-Zinsser-Krankheit“ bezeichneten Erkrankung ähnelt der des akuten Fleckfiebers, ist jedoch insgesamt deutlich milder verlaufend. Läuse, die an Patienten mit Brill-Zinsser Blut saugen, können den Erreger aufnehmen und so wieder zum Ausgangspunkt eines neuen Ausbruchs werden.

3.1.5. Diagnostik

Ein Fleckfieber sollte immer dann ausgeschlossen werden, wenn die anamnestischen Umstände ein Läuse-Fleckfieber möglich erschienen lassen:

unhygienische Umgebung,
Kriegszustände,
Zusammenbruch der Zivilisation,
Gefangene unter schlechten Bedingungen,
Erkrankte aus kalten oder bergigen Regionen

Der Antikörper-Nachweis wird meist mittels der Mikroimmunfluoreszenz (MIF) mit infizierten Zellen durchgeführt. Hiermit können IgG-, IgM-Antikörper und ggf. ein Titeranstieg in zwei aufeinander folgenden Serumproben nachgewiesen werden. Die MIF kann nicht zwischen Antikörpern gegen Läuse-Fleckfieber und Murinem Fleckfieber unterscheiden. Hierzu sind Westernblot-Techniken mit jeweiliger Vorabsorption notwendig. Der Erregernachweis gelingt mittels Kultur von rickettsiämischem Blut in Zellkultur in der sog. „shell vial“-Technik. Mittlerweile hat sich der Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgesetzt. Dazu stehen Pan-Rickettsien-PCR-Verfahren und für *R. prowazekii* spezifische PCR-Verfahren zur Verfügung.

3.1.6. Therapie

Die Therapie des Fleckfiebers erfolgt durch Verabreichung von Antibiotika. Mittel der Wahl ist weiterhin Doxycyclin. Eine einmalige Dosis von 200 mg scheint ausreichend zu sein und führt in weniger als 5 % zu einem Relapse. Etwa 48 bis spätestens 72 Stunden nach Beginn einer entsprechenden Therapie muss eine Verbesserung der Symptome erkennbar sein. Ansonsten wird eine Diagnose eines Fleckfiebers unwahrscheinlich. Auch eine Therapie mit Tetrazyklin über 5 Tage ist effektiv. In tropischen und subtropischen Ländern wird aufgrund der niedrigen Kosten weiterhin auch noch Chloramphenicol zur Therapie verwendet.

3.1.7. Prophylaxe

In den letzten 80 Jahren wurden mehrere Impfstoffe gegen Läuse-Fleckfieber entwickelt, darunter der ursprüngliche Impfstoff aus infizierten Läusen (sog. Weigl-Impfstoff, Abb. 7), ein Impfstoff aus infizierten Hühnereiern (Cox-Impfstoff) und ein Impfstoff aus infizierten Ratten (Durand-Impfstoff). Diese alle wurden nach Einführung der Tetrazyklin-Therapie verlassen. Aktuell existiert damit kein anwendbarer Impfstoff gegen Läuse-Fleckfieber. Die Möglichkeiten der Prophylaxe beschränken sich damit auf die Expositionsprophylaxe und auf die Chemoprophylaxe. Letztere kann mit Tetrazyklin oder mit Doxycyclin durchgeführt werden. Die Expositionsprophylaxe schließt saubere hygienische Verhältnisse und das Auskochen aller Kleidung im Fall eines Kleiderlaus-Befalls ein.

Abb. 7: Fleckfieber-Impfstoff aus Läusedärmen hergestellt 1944.

3.1.8. Zusammenfassung

Das Läuse-Fleckfieber ist historisch eine der wichtigsten Infektionskrankheiten der Menschheit. Es wird heute insbesondere unter schlechten hygienischen Verhältnissen (z. B. im Rahmen von Kriegssituation) beobachtet. Die Übertragung erfolgt vorwiegend über die Kleiderlaus. Es handelt sich um eine sehr schwere Erkrankung, die unbehandelt in mehr als der Hälfte der Patienten zum Tod führen kann. Die antibiotische Therapie wird vorzugsweise mit Tetrazyklin oder Doxycyclin durchgeführt. Prophylaktisch ist neben Maßnahmen der Expositionsprophylaxe die Verabreichung eines der beiden genannten Antibiotika möglich.

3.2. Endemisches Fleckfieber (Muriner Flecktyphus)

3.2.1. Einleitung und Historisches

Endemisches Fleckfieber ist eine weltweit, insbesondere in Küstenregionen und Hafenstädten auftretende Rickettsiose. Anfang des 20. Jahrhunderts unterschieden amerikanische Ärzte erstmals eine mildere Form des Fleckfiebers vom schwer verlaufenden Läuse-Fleckfieber. 1917 konnte der Erreger aus dem Blut eines Erkrankten im Skrotum des Meerschweinchens kultiviert werden. In den 20er Jahren konnte in Mexiko im Tierversuch die Unterscheidung zwischen dem Epidemi-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

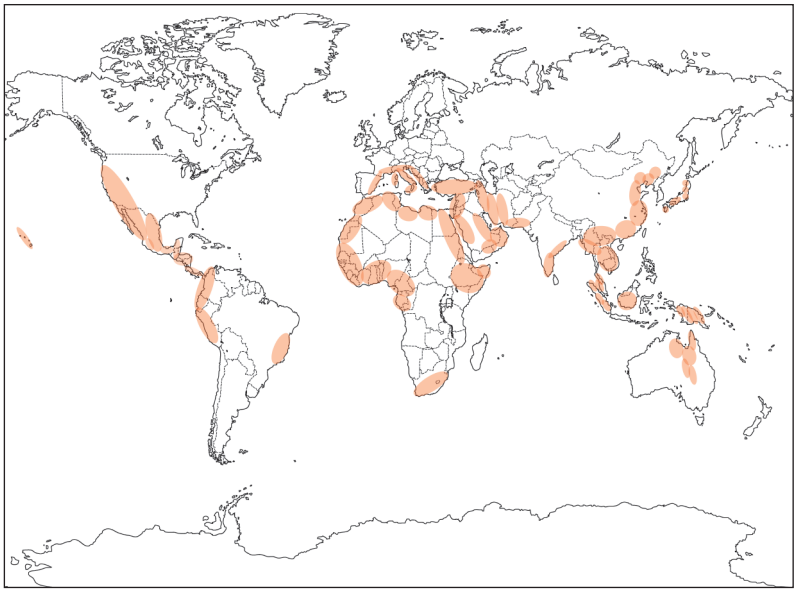

Abb. 8: Bekannte geographische Verbreitung des Murinen Fleckfiebers.

schen Fleckfieber und dem in Mexiko unter dem Namen „tabardillo" bekannten Murinem Fleckfieber (Flecktyphus) gemacht werden. 1926 wurde ebenfalls in den USA der Nachweis erbracht, dass der Erreger des Flecktyphus von Flöhen (*Xenopsylla cheopis*) übertragen wird. Ab den 30er Jahren konnte der Erreger auch in anderen Ländern (u.a. Griechenland, Argentinien) nachgewiesen werden. Mittlerweile ist die Erkrankung und der Erreger auf allen Kontinenten nachgewiesen worden (FOURNIER et al. 2002).

3.2.2. Erreger

Der Erreger des Murinen Fleckfiebers ist *R. typhi*. Sie wurde bis in die 80er Jahre des 20. Jahrhunderts auch als *R. mooseri* bezeichnet. *R. typhi* ist eine typische Rickettsie und morphologisch nicht von *R. prowazekii* oder anderen Rickettsien zu unterscheiden. Es handelt sich um eine Rickettsienart, die gemeinsam mit dem Erreger des Läuse-Fleckfiebers die sogenannte Fleckfieber-Gruppe bilden. Es bestehen enge serologische Beziehungen zwischen den beiden Rickettsienarten. Das gesamte Genom von *R. typhi* ist mittlerweile sequenziert.

Tab. 1: Häufigkeit der klinischen Symptomatik bei 83 Patienten mit Murinem Fleckfieber (nach TSELENTIS et al., 2007).

Symptomatik	%	Symptomatik	%	Symptomatik	%
Fieber	100	Atembeschwerden	25	Iritis	3
Kopfschmerz	88	Konjunktivitis	26	Splenomegalie	23
Schüttelfrost	87	Erbrechen	18	Hepatomegalie	22
Exanthem	80	Athralgien	12	Lymphadenopathie	4
Übelkeit	55	Bauchschmerz	11	Lungeninfiltrate	5
Appetitlosigkeit	53	Durchfall	11	Pleuraerguss	3
Myalgien	45	ZNS-Symptome	10	Nierenversagen	5
Husten	28	Verwirrtheit	10	Gerinnungsstörung	1

3.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

R. typhi wird in erster Linie von der Flohart *Xenopsylla cheopis*, dem tropischen Rattenfloh, übertragen. Andere Floharten (z. B. der Katzenfloh *Ctenocephalides felis* oder der Mäusefloh *Leptopsylla segnis*) sind nur von geringer Bedeutung. Im Gegensatz zu den Läusen beim Läuse-Fleckfieber werden infizierte Flöhe weder in ihrer Lebensspanne noch in ihrer Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigt (RAOULT et al. 1999). Als natürliche Wirte und als Amplifikationswirte dienen Nagetiere, insbesondere der Gattung *Rattus*, vor allem die Wanderratte (*Rattus norvegicus*) und die Hausratte (*Rattus rattus*). Diese entwickeln eine 7- bis 10tägige Rickettsiämie, an der Blutsaugende Flöhe sich wieder infizieren können. Die infizierten Flöhe scheiden den Erreger mit ihrem Kot aus. Infizierte Flöhe können den Erreger auch von einem auf das nächste Stadium (sog. transstadielle Übertragung) und von infizierten Weibchen auf die Eier (sog. transovarielle Übertragung) übertragen (AZAD et al. 1997).

Der Mensch infiziert sich meist durch das Einreiben des im Verlauf des Blutsaugens abgesetzten rickettsienhaltigen Flohkots in die juckende Bissstelle. *R. typhi* kann in Flohkot über Jahre lebensfähig bleiben. Auch ein Einreiben von rickettsienhaltigem Kot in Schleimhäute, insbesondere in die Konjunktiven, und eine aerogene Aufnahme von rickettsienhaltigem Kot sind als Übertragungswege nachgewiesen.

Murines Fleckfieber kommt weltweit vor (Abb. 8; AZAD 1990). Jedoch wird es in den wärmeren Regionen der Erde häufiger beschrieben als in den gemäßigten Zonen. Aufgrund des natürlichen Übertragungszyklus mit Ratten werden Erkrankungen insbesondere in Hafen- und Küstenregionen mit hohen Rattenpopulationen beschrieben. Aber auch in modernen Megastädten z. B. mit umfangreichen U-Bahn-Tunnelnetzen und in den Slums mit hohen Rattenpopulationen werden Erkrankung und Erreger nachgewiesen.

3.2.4. Klinik

Das Murine Fleckfieber weist eine ähnliche Klinik auf wie das Läuse-Fleckfieber, allerdings verläuft es insgesamt deutlich milder. Nach einer Inkubationszeit von 7-14 Tagen beginnt die Erkrankung akut mit Fieber, Kopfschmerz, Schüttelfrost und einem Exanthem (Tabelle 1). Rund 60 % der Patienten im Rahmen einer Untersuchung zeigten das Exanthem schon zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Arzt, während der Rest das Exanthem erst im Verlauf der Erkrankung entwickelt. Das Exanthem manifestiert sich überwiegend in makulärer oder makulopapulärer Form. Seltener werden auch Papeln, Petechien oder ein morbilliformer Ausschlag

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

beschrieben. In der überwiegenden Zahl der Patienten tritt das Exanthem am Körperstamm auf. Die Extremitäten sind seltener betroffen (DUMLER et al. 1991).

Trotz des grundsätzlich milden Verlaufs des Murinen Fleckfiebers werden vereinzelt schwere und auch tödliche Verlaufsformen beschrieben. Schwere ZNS-Symptome (ZNS-Anfälle, Stupor, Koma), eine Leberbeteiligung (Ikterus), ein akutes Nierenversagen oder eine Lungen- und/oder Herzbeteiligung können in schweren Fällen auftreten. Schwere lebensbedrohliche Krankheitsbilder wurden mehrfach bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel beschrieben.

3.2.5. Diagnostik

Die Diagnostik des Murinen Fleckfiebers sollte durch den kulturellen oder molekularbiologischen Nachweis des Erregers im Blut des Patienten oder durch den Nachweis von Antikörpern im Serum erfolgen. Zur Isolierung stehen Zellkulturen zur Verfügung. Der Erreger kann aus Blut oder aus der Leukozytenfraktion des akut kranken Patienten angezüchtet werden. Die Isolierung des Erregers ist grundsätzlich erstrebenswert, sollte jedoch nur von darin erfahrenen Laboratorien durchgeführt werden. Ein Verfahren, dass sich im Gegensatz zur Kultur immer mehr durchsetzt, ist der molekularbiologische Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion. Hierzu sind grundsätzlich ebenfalls Serum, Plasma oder die Leukozyten-Fraktion des Bluts geeignet. Die Diagnostik mittels Antikörper-Nachweis ist sicher erst ab dem 7. Erkrankungstag nachweisbar. Deshalb sollte bei entsprechenden Patienten immer ein Serumpaar untersucht werden, die im Abstand von ca. 14 Tagen entnommen wurden (DUMLER et al. 1991).

3.2.6. Therapie

Die Therapie des Murinen Fleckfiebers wird heute mit Doxycyclin durchgeführt. Erwachsenen sollten 2 x 100 mg täglich nehmen. Für Kinder wird eine Dosis von 5 mg/kg aufgeteilt auf 2 Dosen pro Tag empfohlen. Über die Dauer der Therapie herrschen unterschiedliche Meinungen. Die ursprüngliche Empfehlung für 7-14 Tage wurde zugunsten der Empfehlung 2 Tage über die Entfieberung hinaus aufgegeben. Mittlerweile zeigen Untersuchungen an einzelnen Patienten, dass auch eine einmalige Gabe von 200 mg zu adäquaten Ergebnissen führt. In Ländern mit endemischem Vorkommen wird weiterhin Chloramphenicol als Ersatz-Antibiotikum für Doxycyclin angegeben. Fluorchinolone und Makrolide sind in vitro effektiv. Allerdings fehlen Daten zur Wirkung am Patienten für diese Antibiotika-Klassen weitgehend.

3.2.7. Prophylaxe

Es gibt keine Möglichkeit der Immunprophylaxe für das Murine Fleckfieber. Präventivmaßnahmen konzentrieren sich damit in erster Linie auf die Möglichkeiten der Expositionsprophylaxe. In einer epidemischen Situation führt die effektive Bekämpfung der natürlichen Wirte (Ratten) zu einer Eindämmung der Übertragung. Individuell sollte Insektizid-imprägnierte Kleidung getragen werden und die Empfehlungen der persönlichen Körperhygiene strikt beachtet werden. Eine Chemoprophylaxe mit Doxycyclin scheint möglich zu sein. Allerdings liegen dazu keine verlässlichen Daten vor.

3.2.8. Zusammenfassung

Das Murine Fleckfieber ist eine weltweit vorkommende Rickettsiose. Aufgrund ihrer in aller Regel milden Verlaufs wird sie vermutlich häufig nicht diagnostiziert, so dass sie vermutlich sehr viel häufiger vorkommt. Der Erreger, *R. typhi* wird durch Flöhe, insbesondere den Tropischen Rattenfloh (*Xenopsylla cheopis*) auf den Menschen übertragen. Die Erkrankung tritt gehäuft in den tropischen Küsten- und Hafenregionen auf. Die Therapie erfolgt mit Doxycyclin. Eine Immunprophylaxe ist nicht verfügbar. Präventivmaßnahmen beschränken sich auf die individuelle Expositionsprophylaxe.

3.3. Rickettsienpocken

3.3.1. Einleitung und Historisches

Die Rickettsienpocken sind die bislang einzige bekannte echte Rickettsiose, die durch Milben auf den Menschen übertragen wird. Sie wurde 1946 in New York entdeckt. In einer Region in Queens traten mehr als 100 Erkrankungsfälle einer fieberhaften exanthematischen, an Windpocken erinnernden Erkrankung auf. Die ursprünglich als „Kew Garden Mystery Fever“ bezeichnete Erkrankung, konnte rasch als eine Zoonose identifiziert werden. In den Folgejahren konnte die Erkrankung auch in anderen Teilen der Welt (u.a. in der Ukraine als „Vesikuläre Rickettsiose“) identifiziert werden. Allerdings wurden die Rickettsienpocken in den nachfolgenden Jahren wieder weitgehend vergessen. Es traten in New York nur wenige weitere Fälle auf, die häufig auch mit dem Namen „Atypische Windpocken“ belegt wurden. In den Blickpunkt geriet die Erkrankung erneut im Jahr 2001. Hier wurden Verdachtsfälle von Milzbrand als New York als Rickettsienpocken identifiziert (PADDOCK et al. 2003). Diese Entwicklung führte zu einer Renaissance der Arbeiten mit dem Erreger und mit der Erkrankung.

3.3.2. Erreger

Der Erreger der Rickettsienpocken wird *R. akari* genannt. Es handelt sich um eine morphologisch nicht von anderen Rickettsien unterscheidbare Rickettsienart. Die kleinen stäbchenförmigen Bakterien weisen ei-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

ne Größe von 0,5-1,0 x 0,25-0,35µm auf. Die Zellwände zeigen im Elektronenmikroskop eine eindeutige gramnegative Struktur. Allerdings lassen sich die Bakterien nur schlecht mittels der Gramfärbung anfärben. Besser gelingt die Anfärbung mit basischem Karbolfuchsin (z. B. nach Gomori, Gimenez). Das Gesamtgenom von *R. akari* wurde inzwischen entschlüsselt. Es besitzt eine Größe von rund 1,23 Millionen Basenpaaren. Nach dem Aufbau des Genoms besteht zwischen *R. akari* und *R. felis* (Erreger des Floh-Fleckfiebers) die größte Ähnlichkeit.

3.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Der natürliche Übertragungszyklus von *R. akari* spielt sich zwischen der Milbenart *Liponyssoides* (*L.*) *sanguineus* und Hausmäusen (*Mus musculus*) ab. Auch andere Nagerarten (u.a. Ratten, Hamster, Haselmäuse, Gerbile u.a.) können als Wirte für die Milbenart dienen und somit vermutlich als Wirt für *R. akari*. Die Milben übertragen den Erreger auf die Nagetiere. In diesen vermehren sich die Rickettsien und können durch Blutsaugende Milben wieder aufgenommen werden. Hausmäuse können an einer Infektion mit *R. akari* erkranken und auch versterben. In Mäusen, die eine Infektion überleben, können Antikörper gegen *R. akari* nachgewiesen werden. Diese Mäuse scheinen weiter als Amplifikationswirte für *R. akari* dienen zu können. Der Mensch wird dann infiziert, wenn für *L. sanguineus* nicht ausreichend Nagerwirte zur Verfügung stehen. Die Untersuchungen in New York zeigten, dass der Mensch nur in besonderen Notzeiten von den Milben als Blutquelle aufgesucht wird. Wenn immer verfügbar, werden Nager bevorzugt.

Die bekannten Verbreitungsgebiete von *R. akari* und das Auftreten von menschlichen Erkrankungsfällen umfassen augenblicklich Teile der USA (New York, Arkansas, Delaware, New Mexiko, Pennsylvania und Utah). In Europa wurde der Erreger in Kroatien, in der Zentraltürkei und in der Ukraine aus Patienten isoliert (Wong et al. 1979). Antikörper-Nachweise gegen *R. akari* in Albanien, Deutschland, Frankreich und Italien sind aufgrund der bestehenden Kreuzreaktionen mit anderen Rickettsien mit Vorsicht zu bewerten. In Afrika konnte bisher der Erreger nicht isoliert werden. Serologische Nachweise in mehreren Ländern (u.a. Südafrika, Zentralafrikanische Republik) sind aufgrund der vorhandenen serologischen Kreuzreaktionen und dem Vorkommen von mehreren anderen Rickettsienarten ebenfalls mit Vorsicht zu werten. In Asien ist ein Isolat aus einer Ried-Wühlmaus (*Microtus fortis pelliceus*) und ein molekularbiologischer Nachweis aus einem erkrankten Patienten beschrieben.

3.3.4. Klinik

Die genannten Milben sind klein und ihr Stich verursacht keinerlei Schmerzen. Deshalb ist ein Infektionszeitpunkt meist schwierig anzugeben. Es wird angenommen, dass die Inkubationszeit der Rickettsienpocken bei 7-14 Tagen liegt. Die Patienten entwickeln das akute Krankheitsbild eines Allgemeininfekts. Meist um den 3. Erkrankungstag zeigen sich die ersten Anzeichen des beginnenden Exanthems. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um ein papuläres, seltener dagegen um ein papulovesikuläres Exanthem, das am Stamm, den Extremitäten, im Gesicht und am behaarten Kopf auftritt. Das Exanthem ist für rund eine Woche vorhanden und verschwindet dann wieder. In der Mundhöhle wird bei ca. einem Viertel der Patienten auch ein entsprechendes Enanthem beobachtet. An der Stelle des Milbenstichs und des Eintritts der Rickettsien in den Körper entwickelt sich in > 85 % der Patienten eine größere vesikuläre, schmerzlose Läsion mit einer klaren oder opaken Flüssigkeit. Beim Zerplatzen des Bläschens kann sich eine dunkle Kruste entwickeln, die an ein klassisches Eschar oder an einen Hautmilzbrand erinnern kann. Der Verlauf der Rickettsienpocken ist grundsätzlich gutartig (Wong et al. 1979). Bisher wurden keine Todesfälle beschrieben. Als Komplikation können ZNS-Symptome (u.a. Meningitis, Verwirrtheit) auftreten, die die Diagnostik in Richtung Meningitis oder Enzephalitis lenken können. Die Symptome verschwinden nach einigen Tagen wieder.

3.3.5. Diagnostik

Die Diagnostik der Rickettsienpocken entspricht derjenigen anderer Rickettsiosen. Im Akutstadium kann der Erreger aus dem Blut oder aus dem Eschar in der Zellkultur oder im Meerschweinchen isoliert werden. Auch der Nachweis mittels molekularbiologischer Verfahren (PCR) aus entsprechendem Material ist möglich. Serologisch ist die Mikroimmunfluoreszenz die Methodik der Wahl. Antikörper in signifikanter Titerhöhe entwickeln sich meist erst spät, so dass der serologischen Diagnostik eher eine bestätigende Funktion als eine Akutdiagnostik zukommt. Antikörper gegen *R. akari* zeigen starke Kreuzreaktionen mit anderen Rickettsien, so dass die Interpretation serologischer Ergebnisse unter Einbeziehung der anamnestischen und epidemiologischen Gegebenheiten vorzunehmen ist.

3.3.6. Therapie

Zur Therapie der Rickettsienpocken werden in erster Linie Tetrazykline verwendet. Doxycyclin wird in einer Dosierung von 200mg täglich in 2 Dosen verabreicht. Darauf verschwindet das Fieber innerhalb von 24 bis allerhöchstens 48 Stunden. In vitro-Studien zeigen, dass *R. akari* empfindlich für Chloramphenicol, Ri-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

fampicin und für Fluorchinolone ist. Makrolide zeigen nur bei hohen Dosen einen bakteriostatischen Effekt.

3.3.7. Prophylaxe

Es existiert kein Impfstoff gegen Rickettsienpocken. Präventive Maßnahmen richten sich in erster Linie auf die Bekämpfung von Hausmäusen in der engsten Umgebung menschlicher Behausungen. Über die Wirksamkeit von Doxycyclin als Chemoprophylaktikum existieren keine Informationen.

3.3.8. Zusammenfassung

Die Rickettsienpocken sind eine weitgehend unbekannte und an sich seltene Rickettsiose. Sie haben jedoch als wichtige Differenzialdiagnose für Milzbrand im Rahmen bioterroristischer Aktivitäten in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Die natürliche Übertragung erfolgt durch Milben der Art *L. sanguineus*. Diese insbesondere an Hausmäuse angepasste Milbenart saugt nur gelegentlich auch am Menschen Blut. Die Symptomatik beginnt akut und ähnelt vom Exanthemtyp den Windpocken. Ein oder mehrere Eschars sind häufig nachweisbar. Die Erkrankung verläuft gutartig. Eine Therapie mit Doxycyclin ist möglich. Präventivmaßnahmen erstrecken sich auf die Bekämpfung von Nagern (Hausmäusen) in der Umgebung menschlicher Behausungen.

3.4. Floh-Fleckfieber

3.4.1. Einleitung und Historisches

Das durch den Katzenfloh (*Ctenocephalides felis*) übertragene Floh-Fleckfieber (in der Literatur auch Katzenfloh-Fleckfieber) ist eine in der Mitte der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts entdeckte Erkrankung. Der Erreger, *R. felis*, wurde 1990 im Rahmen von Studien zum Murinen Fleckfieber in Kalifornien nachgewiesen. Erste Erkrankungsfälle durch diesen Erreger konnten 1995 in Texas identifiziert werden. Seither zeigen verschiedene Untersuchungen die weltweite Verbreitung des Erregers in den Katzenfloh-Populationen auf der ganzen Welt. *R. felis* zählt zu den „emerging" Krankheitserregern.

3.4.2. Erreger

Der Erreger des Floh-Fleckfiebers wird mit *R. felis* bezeichnet (Higgins et al. 1996). Aufgrund seiner genetischen Ausstattung (u.a. ompA) ist sie eindeutig als Mitglied der Zeckenstichfieber-Gruppe zu klassifizieren. Auch in anderen Genen steht *R. felis* deutlich der Zeckenstichfieber-Gruppe näher als der Fleckfieber-Gruppe der Rickettsien. Innerhalb der Zeckenstichfieber-Gruppe zeigt *R. felis* die größten phylogenetischen Beziehungen zu *R. akari* und *R. australis*. Es handelt sich morphologisch um eine typische Rickettsie, die von anderen Arten mikroskopisch nicht unterschieden werden kann. Im Gegensatz zu anderen Rickettsien zeigt sie ihr Wachstumsoptimum bei 28°C (Raoult et al. 2003). Sie konnte in Amphibien- und Stechmückenzellkulturen erfolgreich kultiviert werden.

3.4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Als wichtigster Überträger von *R. felis* wird der Katzenfloh (*Ctenocephalides felis*) angenommen. Aus ihm resultieren die meisten Nachweise und Isolate. Allerdings konnte der Erreger in mindestens 4 weiteren Floharten nachgewiesen werden. Dieses sind der Hundefloh (*Ctenocephalides canis*), der Menschenfloh (*Pulex irritans*), der Igelfloh (*Archaeopsylla erinacei*) und aus *Anomiopsyllus nudatus*. Die Bedeutung dieser Floharten für die Aufrechterhaltung des natürlichen Übertragungszyklus bleibt abzuklären (Raoult et al. 1999). Weiterhin werden immer wieder Nachweise in Zecken dokumentiert, u.a. auch in *Ixodes ricinus* in Deutschland. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist bisher völlig unklar. Es bleibt abzuklären, ob sich *R. felis* in Zecken vermehren kann und ob diese Tiere zum natürlichen Übertragungszyklus beitragen können. Flöhe scheinen durch die Infektion mit *R. felis* nicht beeinträchtigt zu werden. Die transovarielle Übertragung des Erregers von infizierten Weibchen auf ihre Eier ist gut dokumentiert. Dieser Mechanismus scheint den Hauptanteil an der Aufrechterhaltung des natürlichen Übertragungszyklus zu spielen. Vermutlich können sich die Flöhe auch über infizierte Wirbeltiere (Katzen?) infizieren. Die Rolle der vermuteten natürlichen Wirte im Übertragungszyklus bleibt jedoch noch näher abzuklären.

Die in der jüngsten Zeit durchgeführten Untersuchungen an Flohpopulationen in verschiedenen Regionen der Welt bestätigen die weltweite Verbreitung von *R. felis* (Abb. 9). Zunehmend werden auch menschliche Erkrankungsfälle in verschiedenen Teilen der Welt beschrieben. In Deutschland konnte ein Fall in der Region von Düsseldorf beschrieben werden. Ein weiterer Fall trat kürzlich in Baden-Württemberg auf (Oehme, pers. Mittl., 2008). Der molekularbiologische Nachweis in *Ixodes ricinus* in Ostbayern legt eine Deutschlandweite Verbreitung und vermutlich eine Verbreitung in ganz Mitteleuropa nahe. Weitere Untersuchungen zur Verbreitung dieser Rickettsienart werden die bekannten Verbreitungsgebiete sicherlich noch ausweiten und ggf. neue Übertragungszyklen (z. B. in Wildtieren) ans Licht bringen.

3.4.4. Klinik

Die Symptomatik des Floh-Fleckfiebers unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der Klinik anderer durch Zecken übertragener Fleckfieber-Formen. Die Pa-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abb. 9: Weltweite bisher bekannte Verbreitung von *Rickettsia felis* in Katzenflöhen.

tienten erkranken akut mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen. Besonders ausgeprägt ist die Abgeschlagenheit, über die Patienten berichten. Kurz nach dem Fieberbeginn stellt sich ein makulopapuläres Exanthem am ganzen Körper ein. Ein Teil der Patienten berichtete über regionale Lymphknotenschwellungen. Ein Eschar an der Stelle des Flohstichs ist bei den meisten Patienten nachweisbar. Die Dauer der Erkrankung liegt bei 5-10 Tagen. Bisher gibt es keine Todesfälle durch Floh-Fleckfieber. Die Erkrankung verläuft weithin gutartig.

3.4.5. Diagnostik

Die Diagnostik der meisten menschlichen Erkrankungsfälle wurde bisher serologisch oder mittels PCR durchgeführt. Zur PCR eignet sich am besten eine Hautbiopsie aus dem Eschar. Hieraus kann ebenfalls eine Anzucht versucht werden. *R. felis* konnte bisher ausschließlich in Amphibienzellen (XTC-2) bei 28°C angezüchtet werden. Auch der Nachweis in Flöhen erfolgt in erster Linie durch die PCR. Die Differenzierung erfolgt durch Sequenzierung der Oberflächengene (ompA, ompB). Die serologische Diagnostik erfolgt durch den Nachweis eines signifikanten Antikörper-Titeranstiegs in zwei im Abstand von 2 Wochen abgenommenen Serumproben.

3.4.6. Therapie

Die Therapie des Floh-Fleckfiebers erfolgt mit Doxycyclin (200 mg/Tag). Alle bisher beschriebenen Erkrankungsfälle reagierten auf diese Therapie prompt. Resistenz-Untersuchungen zeigten, dass *R. felis*, wie alle anderen Rickettsien, auch empfindlich für Rifampicin, Fluorchinolone und bestimmte Makrolide ist. Für Schwangere mit Floh-Fleckfieber wird daher Telithromycin empfohlen, obwohl dazu bisher keine klinischen Erfahrungen existieren.

3.4.7. Prophylaxe

Die Prophylaxe beschränkt sich ausschließlich auf die Bekämpfung der Vektoren und Maßnahmen zum Schutz vor einer Exposition mit Flöhen. Eine Impfung ist nicht verfügbar. Zur möglichen Effektivität einer Chemoprophylaxe sind keine Daten verfügbar.

3.4.8. Zusammenfassung

Das Floh-Fleckfieber ist eine neuartige, seit rund 10 Jahren bekannte Erkrankung. Sie wird durch *R. felis* verursacht, die durch Flöhe, insbesondere den Katzenfloh (*Ctenocephalides felis*) übertragen wird. Der Erreger kommt weltweit vor. Die Symptomatik verläuft als ein typisches Fleckfieber, das von anderen durch Zecken übertragenen Formen klinisch nicht unterschieden werden kann. Die Verabreichung von Doxycyclin ist Therapie der Wahl. Prophylaktische Maßnahmen beschränken sich auf die Bekämpfung des Vektors in der Katzenpopulation.

3.5. Zecken-Übertragene Fleckfieber

3.5.1. Rocky-Mountain-Fleckfieber

3.5.1.1. Einleitung und Historisches

Das Rocky Mountain-Fleckfieber gilt als der Prototyp der durch Zecken übertragenen Rickettsiosen. Viele der mittlerweile für alle entsprechenden Rickettsiosen gültigen Kenntnisse zur Übertragung und Epidemiologie stammen von Untersuchungen an dem Erreger des Rocky Mountain-Fleckfiebers, *R. rickettsii*. Diese Rickettsiose gilt als die gefährlichste Form aller durch Zecken übertragenen Rickettsiosen. Sie wird erstmals im Jahr 1873 im Bitterroot Valley im US-Bundesstaat Montana erwähnt. Dort verbreitete die als „Fleckfieber", „Schwarze Masern", „Blaue Krankheit" oder „Schwarzes Fieber" bezeichnete Krankheit seit dem letzten Viertel des 19. Jahrhunderts Angst und Schrecken. So verstarben allein im Zehnjahreszeitraum von 1904 bis 1913 96 von 153 Erkrankten im genannten Tal (Letalitätsrate 63 %).

Ab dem Jahr 1906 konnte der amerikanische Pathologe Howard Taylor Ricketts im Bitterroot Valley die Ursache und Epidemiologie des Rocky Mountain-Fleckfiebers aufklären (RICKETTS 1906). Zu seinen Ehren erhielt der Erreger nachträglich den Namen *Rickettsia rickettsii*. Weitere Bahnbrechende Untersuchungen wurden in den folgenden Jahrzehnten im den dafür erbauten Rocky Mountain Laboratories in Hamilton, Montana durchgeführt. Jedoch wurde bald nach der Entde-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

ckung des Erregers erkannt, dass die Erkrankung auch und insbesondere im Südosten und Osten der USA auftrat. Vermutlich handelte es sich bei einem (Groß?)-Teil der Läuse-Fleckfieber-Fälle im Südosten der USA in Wirklichkeit um Rocky Mountain-Fleckfieber-Fälle. In den 1930er Jahren wurde eine ähnliche Erkrankung auch in Brasilien nachgewiesen. Die Erkrankung erhielt den Namen Brasilianisches Fleckfieber. Als Erreger konnte ebenfalls *R. rickettsii* nachgewiesen werden.

3.5.1.2. Erreger

R. rickettsii ist morphologisch nicht von anderen Rickettsien zu unterscheiden. Es handelt sich um stäbchenförmige, gramnegative kleine Bakterien, die ausschließlich obligat intrazellulär leben. Das Gesamtgenom von *R. rickettsii* wurde sequenziert und besitzt eine Größe von 1,25 Millionen Basenpaare.

3.5.1.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Die Übertragung und der natürliche Übertragungszyklus von *R. rickettsii* sind weitgehend geklärt. Wichtigstes Reservoir und gleichzeitig Vektor bilden Zecken verschiedener Gattungen. Von Bedeutung sind insbesondere die Rocky Mountain-Waldzecke (*Dermacentor andersoni*), die Amerikanische Hundszecken (*Dermacentor variabilis*) und die Hundezecke (*Rhipicephalus sanguineus*). Die Zecken übertragen die Rickettsien transstadiell und transovariell. Als Amplifikationswirte konnten verschiedene Kleinnager identifiziert werden. Dazu zählen u.a. Feldmäuse (*Microtus pennsylvanicus*), Pinienmäuse (*Microtus pinetorum*), Weißfußmäuse (*Peromyscus leucopus*), Baumwollratten (*Sigmodon hispidus*), Baumwollschwanz-Kaninchen (*Sylvilagus floridanus*), Rocky Mountain-Baumwoll-Kaninchen (*Sylvilagus nuttallii*), Schneeschuh-Hasen (*Lepus americanus*), Oppossums (*Didelphis virginiana*), Goldmantel-Erdhörnchen (*Spermophilus lateralis*) und weitere Arten. Diese Wirbeltiere wie auch Hunde können mit *R. rickettsii* infiziert werden. Sie entwickeln eine Rickettsiämie und können dadurch Blutsaugende Zecken wieder infizieren. Zumindest für *Dermacentor andersoni* gibt es Hinweise, dass die Passage durch die Wirbeltiere für die Aufrechterhaltung der Pathogenität der Rickettsien von Bedeutung ist. Eine alleinige Übertragung der Rickettsien über viele transovarielle Passagen führt zu einer Einschränkung der Lebensfähigkeit der Rickettsien (McDade et al. 1986, Walker 1988).

Der Mensch infiziert sich natürlicherweise ausschließlich durch den Stich von Virustragenden Zecken. Weiterhin sind vereinzelte Erkrankungen nach Übertragung rickettsienhaltigen Bluts aufgetreten. Auch das Einreiben von mit Rickettsien kontaminierten Oberflächen (z. B. Finger nach Entfernung und Zerquetschen von Zecken mit bloßen Fingern) in Schleimhäute kann zu einer Infektion führen. Im Labor traten jedoch bei Arbeiten mit dem Erreger häufig Laborinfektionen auf, so dass auch eine Aerosolinfektion möglich erscheint. Nicht zuletzt deshalb und aufgrund der hohen Pathogenität von *R. rickettsii* wird diese Rickettsienart auch als möglicher biologischer Kampfstoff angesehen.

R. rickettsii ist ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent verbreitet. Es konnte von Kanada im Norden bis nach Argentinien nachgewiesen werden. Die meisten menschlichen Erkrankungsfälle werden aus den US-Bundesstaaten North Carolina, Oklahoma und Arkansas gemeldet. Gegen Norden und Süden nimmt die Inzidenz der Erkrankungen dann sukzessive ab. Die Häufigkeit der Erkrankung spiegelt das gehäufte Auftreten der Amerikanischen Hundezecke (*Dermacentor variabilis*) wider, dem Hauptüberträger des Erregers in den USA. An den östlichen Regionen der Rocky Mountain werden ebenfalls immer wieder Erkrankungsfälle (Montana) beschrieben. Die Verbreitung ist hier an den Hauptüberträger *Dermacentor andersoni* gebunden. In Südamerika ist insbesondere Brasilien (v.a *Amblyomma cajennense*) immer wieder von schweren, teilweise tödlich verlaufenden Erkrankungsfällen betroffen (McDade et al. 1986).

3.5.1.4. Klinik

Die Inkubationszeit des Rocky Mountain-Fleckfiebers liegt bei 3-12 Tagen, beträgt im Mittel aber 6-7 Tage. Der Beginn mit Fieber, Kopf-, Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen ist akut und lässt manchmal eher an einen Infekt des Gastrointestinaltrakts als an eine Rickettsiose denken. Das Fieber kann auf über 40 °C ansteigen, charakteristisch in der ersten Erkrankungsphase sind die starken frontalen Kopfschmerzen. Das typische Exanthem tritt üblicherweise erst ab dem 2.-4. Erkrankungstag auf. Das Exanthem beginnt als rosa Flecken insbesondere an den Hand- und Fußgelenken und breitet sich über 24 Stunde zentripetal über die Extremitäten auf den Körperstamm, den Hals und Nacken und das Gesicht aus (Abb. 10). Nach 24 Stunden ist der gesamte Körper einschließlich der Mundschleimhaut involviert. Charakteristisch sind Makula, Papula und Petechien, die auch auf den Handflächen und Fußsohlen auftreten. Bei einem Teil konfluieren die Petechien und bilden größer flächige Ecchymosen. Das Rocky Mountain-Fleckfieber kann das Krankheitsbild eines viralen hämorrhagischen Fiebers imitieren.

Die Erkrankung kann einen schweren und häufig sogar tödlichen Verlauf nehmen. Abhängig von den am schwersten durch die Vaskulitis betroffenen Organen manifestieren sich Komplikationen als Myokarditis, Nierenversagen, Hirnödeme, disseminierte intravasku-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abb. 10: Typisches, auch die Handflächen befallendes Exanthem bei Rocky Mountain-Fleckfieber (CDC, Atlanta, USA).

läre Gerinnungsstörung oder als Gangrän unterschiedlichen Ausmaßes der Extremitäten. Unbehandelt dauert die Erkrankung bei Überlebenden bis zu 3 Wochen. Vor Verfügbarkeit und Einführung einer effektiven Antibiotika-Therapie lag die Letalität für Erwachsene bei rund 30 %, für Kinder bei etwa 10 % (WALKER 1991, 2002). Trotz der verfügbaren antibiotischen Therapie liegt die Letalitätsrate immer noch bei 3-6 %. In Brasilien lag die Letalitätsrate in den 1980er Jahren noch bei 40 %. Das Risiko von schweren und tödlich verlaufenden Erkrankungsformen steigt dramatisch an, wenn nicht rechtzeitig innerhalb von 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn, also häufig vor Auftreten eines Exanthems eine suffiziente Therapie gestartet wird.

3.5.1.5. Diagnostik

Die Diagnostik des Rocky Mountain-Fleckfiebers entspricht derjenigen anderer Rickettsiosen. Der molekularbiologische Nachweis und die Erregerkultur können aus Blut oder aus Gewebeproben durchgeführt werden. Die Kultur gelingt in Zellkulturen, sollte jedoch nur von erfahrenen Laboratorien durchgeführt werden. Die aktuell verfügbaren molekularbiologischen Nachweisverfahren sind wenig standardisiert und weisen eine unterschiedliche Sensitivität auf. Die am häufigsten durchgeführte Diagnostik ist der serologische Nachweis eines Antikörper-Titeranstiegs in zwei im Abstand von 14 Tagen abgenommenen Serumproben. Dabei handelt es sich jedoch in erster Linie um eine retrospektive Diagnostik. Als serologische Methode gilt die Mikroimmunfluoreszenz als Verfahren der Wahl.

3.5.1.6. Therapie

Therapie der Wahl ist Doxycyclin in der Dosis von 2 x 100 mg täglich für Erwachsene und von 2 x 2,2 mg/kg Körpergewicht pro Tag für Kinder (> 45 kg). In schweren Fällen sollte das Antibiotikum intravenös verabreicht werden. Die Therapiedauer sollte mindestens 7 Tage oder 2 Tage nach Entfieberung nicht unterschreiten. Zur Therapie mit einer Einmaldosis von 200 mg Doxycyclin liegen für Rocky Mountain-Fleckfieber keine Daten vor. Aufgrund des lebensbedrohlichen Krankheitsbildes sollte die Therapiedauer von 7 Tagen nicht unterschritten werden.

3.5.1.7. Prophylaxe

Eine Immunprophylaxe gegen *R. rickettsii* ist nicht verfügbar. Einzige Möglichkeit der Prävention stellt damit die Expositionsprophylaxe dar. Bei Aktivitäten in der Natur mit dem Risiko eines Zeckenkontakts sollte imprägnierte lange Kleidung getragen werden. Nicht bedeckte Hautpartien sollten zusätzlich mit einem Insektenschutzmittel behandelt werden. Nach entsprechenden Aktivitäten sollte der gesamte Körper sorgfältig auf Zecken abgesucht werden. Gesaugte Zecken sollten sofort mit einer Pinzette entfernt werden. Das Entfernen mit bloßen Fingern und insbesondere das Zerquetschen zwischen den Fingern sollte vermieden werden, da hier das Risiko einer Infektion besteht.

3.5.1.8. Zusammenfassung

Rocky Mountain-Fleckfieber kommt ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent vor. Der Erreger, *R. rickettsii*, zirkuliert in einem natürlichen Übertragungszyklus zwischen Zecken und Wildnagern. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt überwiegend durch Zecken. Es handelt sich um die gefährlichste Form eines durch Zecken übertragenen Fleckfiebers. Die Therapie muss innerhalb von 48 Stunden mit Doxycyclin erfolgen, ansonsten steigt die Letalitätsrate deutlich an und kann unbehandelt bis 30 % betragen. Einzig mögliche Präventions-Möglichkeiten bestehen in einer sorgfältigen Expositionsprophylaxe.

3.5.2. Mittelmeer-Fleckfieber-Formen

3.5.2.1. Einleitung und Historisches

Das Mittelmeer-Fleckfieber ist sicherlich für Europa die wichtigste Rickettsiose. Sie wurde erst 1910 erstmals im Rahmen eines Ausbruchsgeschehens in Tunesien beschrieben. Aufgrund des eher papulär als makulären Exanthems wurde im französischen Sprachbereich auch der Ausdruck „Fièvre Boutonneuse“ geprägt. Am Mittelmeer-Fleckfieber wurde erstmals der typische Eschar beschrieben, der bei vielen durch Zecken übertragenen Rickettsiosen an der Einstichstelle, der Stelle des Eindringens und der ersten Vermehrung der Rickettsien entsteht. Anfang der 1930er Jahre konnte der Erreger identifiziert und die Rolle der brauen Hundszecke (*Rhipicephalus sanguineus*) als Überträger aufgeklärt werden. In den Jahren nach dem 2. Weltkrieg wurden in verschiedenen Teilen Eurasiens in Hundezecken Stämme von *R. conorii* isoliert. Die nähere Charakterisierung ergab kleine Unterschiede zwischen den einzelnen Isolaten, so dass mehrere Subtypen einer *R. conorii*-Komplexes postuliert wurden.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

3.5.2.2. Erreger

Der Erreger des Mittelmeerfiebers ist *R. conorii*. Es handelt sich um morphologisch nicht von anderen Rickettsien unterscheidbare kleine Stäbchen mit einer Größe von 0,9-1,6 x 0,3-0,5µm. Die Zellwand besitzt einen gramnegativen Aufbau. Allerdings lässt sich *R. conorii* nur mit basischem Karbolfuchsin für eine Darstellung im Lichtmikroskop ausreichend gut anfärben. Das Gesamtgenom von *R. conorii* ist sequenziert. Molekularbiologische Vergleichsstudien zeigen, dass zwischen einzelnen geographischen Isolaten bestimmte Unterschiede nachweisbar sind. Deshalb wurde vorgeschlagen, dass *R. conorii* in mindestens 4 Subtypen unterteilt werden kann: *R. conorii* ssp. *conorii*, *R. conorii* ssp. *israelensis*, *R. conorii* ssp. *caspia* und *R. conorii* ssp. *indica*.

3.5.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

R. conorii wird ausschließlich von Zecken der Art *Rhipicephalus sanguineus* übertragen. Die Zecken nehmen den Erreger mit dem Blutsaugakt auf und scheiden ihn nach einer Vermehrung in ihrem Körper mit dem nächsten Saugakt wieder aus. Die Rickettsien können von einem Stadium auf das nächste übertragen werden (transstadielle Übertragung). Auch eine Übertragung von Weibchen auf ihre Eier (transovarielle Übertragung) scheint möglich und für die Aufrechterhaltung ausreichender Durchseuchungsraten in den Zecken von Bedeutung zu sein. *Rhipicephalus sanguineus* ist vor allem adaptiert an Hunde und wird daher insbesondere in den periurbanen Regionen im Mittelmeergebiet angetroffen. Die Durchseuchung von üblicherweise deutlich unter 10 % und die geringe Affinität zum Menschen führen in periurbanen Regionen zu sporadischem Auftreten der Infektion. Größere Ausbrüche werden üblicherweise nicht beobachtet. In Südafrika werden historisch auch *Haemaphysalis leachi* und *Rhipicephalus simus* mit *R. conorii* in Zusammenhang gebracht. Aktuell verfügbare Isolate fehlen jedoch, so dass das in den 1950er Jahre postulierte Vorkommen von *R. conorii* augenblicklich Spekulation bleiben muss.

R. conorii kommt mit seinen vier Unterarten insbesondere im Mittelmeergebiet, in Vorder-, Mittelasien, in Indien und möglicherweise in Ost- und Südafrika vor (Abb. 11). Der Erreger des Mittelmeer-Fleckfiebers im engeren Sinn, *R. conorii* subsp. *conorii* wird im gesamten Mittelmeerraum beschrieben. Mögliche weitere Vorkommensgebiete umfassen Ost- und Südafrika. *R. conorii* subsp. *israelis*, der Erreger des Israelischen Fleckfiebers, wurde erstmals aus Zecken an der Ostküste des Mittelmeers beschrieben. Mittlerweile wurde der Erreger auch in Zecken und Patienten auf Sizilien und in Portugal nachgewiesen, so dass dieser Rickettsienart ebenfalls eine Verbreitung über große Teile des Mittelmeers zugebilligt werden muss. Die ursprünglich im südeuropäischen Teil Russlands isolierte Unterart *R. conorii* subsp. *caspia* wurde als Erreger des sog. Astrakhischen Fleckfiebers beschrieben. Sie wurde mittlerweile auch im Kosovo und in Zentralafrika (Tschad) nachgewiesen. Die vierte Unterart, *R. conorii* subsp. *indica*, Erreger des Indischen Zeckenstich-Fleckfiebers ist in seinem Verbreitungsgebiet bisher auf den indischen Kontinent beschränkt (ZHU et al. 2005a).

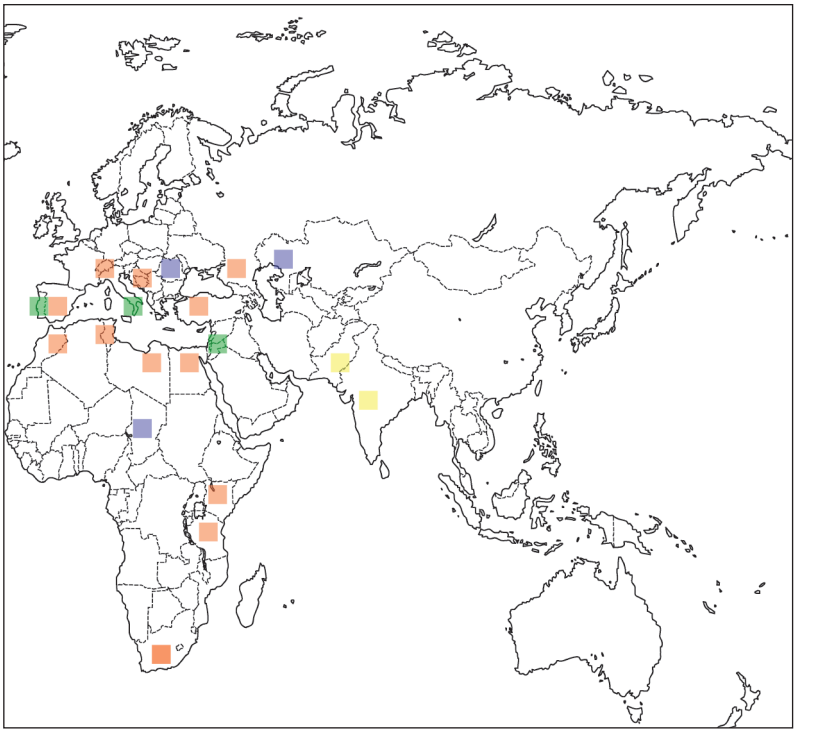

Abb. 11: Bekannte geographische Verbreitung der Subtypen von *Rickettsia conorii* (rot: *R. conorii* ssp. *conorii*; gelb: *R. conorii* ssp. *indica*; grün: *R. conorii* ssp. *israelis*; blau: *R. conorii* ssp. *caspia*).

Verschiedentlich wurde auch über autochthone Erkrankungsfälle in Mitteleuropa (u.a. Belgien, Schweiz, Nordfrankreich) außerhalb der bekannten Verbreitungsgebiete von *Rhipicephalus sanguineus* berichtet. Bei allen diesen Fällen konnte ein Aufenthalt, meist mit dem Haustier (Hund) in endemischen Regionen in zeitlichem Zusammenhang nachgewiesen werden. Hunde können damit Zecken akquirieren und als Transportvehikel in nicht-endemische Regionen dienen. Dort kann die Braune Hundezecke ggf. über längere Zeit überleben und das Mittelmeer-Fleckfieber dann auf den Menschen übertragen.

3.5.2.4. Klinik

Die Klinik der durch die vier Unterarten von *R. conorii* verursachten Fleckfieber-Formen ähnelt sich sehr, so dass sie hier gemeinsam besprochen werden sollen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 2: Klinische Charakteristika der 4 Unterformen des Mittelmeer-Fleckfiebers.

Rickettsiose	Fieber (%)	Eschar (%)	Exanthem (%)	Tödliche Verlaufsformen
Mittelmeer-Fleckfieber	100	72	97	Ja
Israelisches Fleckfieber	100	40	100	Ja
Astrakhisches Fleckfieber	100	23	100	Nein
Indisches Fleckfieber	100	0	100	Nein

Tab. 3: Therapeutische Möglichkeiten für Mittelmeer-Fleckfieber.

	Antibiotikum	Therapiedauer	Alternativ-Antibiotikum	Therapiedauer
Erwachsene	Doxycyclin 200 mg/Tag Ciprofloxacin 2 x 750 mg/Tag	1 Tag oder 24 Stunden nach Entfieberung 8 Tage	Josamycin 3 x 1g/Tag	5 Tage
Kinder	Doxycyclin 5 mg/kg/Tag	1 Tag oder 24 Stunden nach Entfieberung (4,4 mg/kg am ersten Tag, dann 2,2 mg/kg/Tag)	Josamycin 2 x 25 mg/kg/Tag	5 Tage
Schwangere	Josamycin 3 g/Tag	7 Tage		
Schwere Verlaufsformen	Vibramycin i.v. 200 mg gefolgt von Doxycyclin 200 mg/Tag	10 Tage		

Sie können klinisch oder serologisch nicht voneinander unterschieden werden. Eine mikrobiologische Unterscheidung der Formen ist ausschließlich durch eine molekularbiologische Charakterisierung des aus Zecken oder Patienten nachgewiesenen oder isolierten Erregers möglich.

Die Inkubationszeit des Mittelmeer-Fleckfiebers wird mit durchschnittlich 6 Tagen angegeben, kann jedoch im Bereich von 2-16 Tagen weit variieren. Die Symptomatik beginnt plötzlich mit hohem Fieber (> 39 °C) und Symptomen eines fieberhaften Infekts (Muskel-, Gelenkschmerzen, Kopfschmerz). Bei den Patienten ist meist ein Eschar zu entdecken. Dabei handelt es sich um ein schwärzliches, kleines, schmerzloses Hautgeschwür. Bei Erwachsenen findet es sich üblicherweise an Beinen oder Armen, seltener in der Leiste, Achselfalte oder auch in der Genitalregion. Bei Kindern wird es häufiger am behaarten Kopf gefunden. Üblicherweise findet sich nur ein Eschar am Körper. Multiple Eschars lassen den Verdacht auf eine andere Rickettsiose (z. B. Afrikanisches Zeckenstichfieber, Rickettsiose durch *R. aeschlimannii*) aufkommen. Innerhalb von 2-3 Tagen tritt dann das typische fleckförmige Exanthem auf, das den Weg zur endgültigen Diagnose weist. Es kann auch an den Handflächen und Sohlen nachgewiesen werden. Petechiale Hautblutungen können ebenfalls auftreten und sind dann meist ein Hinweis für einen schweren Krankheitsverlauf (RAOULT et al. 1986).

Üblicherweise heilt das Mittelmeer-Fleckfieber nach 8-10 Tagen mit und ohne Therapie folgenlos aus. In etwa jedem 20. Erkrankungsfall von Mittelmeer-Fleckfieber treten schwere Verläufe oder Komplikationen auf. Schwere Verlaufsformen treten gehäuft bei Immunsupprimierten, bei Personen in höheren Altersgruppen, bei Patienten mit Alkoholismus und bei Patienten mit genetischen Enzymdefekten (Glukose-6-Dehydrogenase-Mangel) auf (WALKER 1991). Auch die verspätet eingesetzte Therapie oder eine Therapie mit falschem Antibiotikum kann zu schweren Verlaufsformen prädestinieren. In schweren Verlaufsformen tritt Multiorganversagen und ein klinisches Bild ähnlich einem septischen Schock auf (RAOULT et al. 1986). Die Gesamtletalität wird mit etwa 2,5 % angegeben, wobei es eine große Variabilität innerhalb einzelner Regionen gibt, die nicht alleine auf unterschiedliche medizinische Versorgung, sondern möglicherweise auf eine unterschiedliche Pathogenität einzelner lokaler Rickettsienstämme zurückzuführen sein könnte. Schwere und tödlich verlaufende Verlaufsformen wurden auch für die Israelische Untergruppe der Erkrankung beschrieben. Die klinischen Charakteristika und Unterschiede der vier Formen des Mittelmeer-Fleckfiebers sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2) zusammengefasst:

3.5.2.5. Diagnostik

Die Diagnostik des Mittelmeer-Fleckfiebers entspricht dem der anderen Fleckfieberformen. In den ersten Erkrankungstagen kann der Erreger aus einer Hautbiopsie des Eschars oder aus dem Blut isoliert werden. Auch der molekularbiologische Nachweis des Erregers aus den entsprechenden Materialien ist in den ersten Erkrankungstagen Erfolg versprechend. Der serologi-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

sche Nachweis gelingt meist erst ab dem 7. Erkrankungstag. Der Nachweis von IgM-Antikörpern oder eines signifikanten Titeranstiegs in 2 im Abstand von 14 Tagen abgenommenen Serumproben ist beweisend für ein Mittelmeer-Fleckfieber. Die Testung wird heute üblicherweise mittels der Indirekten Immunfluoreszenz durchgeführt. Serologisch kann nicht zwischen den einzelnen Mittelmeer-Fleckfieber-Unterformen unterschieden werden. Auch eine serologische Unterscheidung zu anderen Zecken-Fleckfieber-Erkrankungen ist schwierig. Eine entsprechende Unterscheidung ist möglicherweise im Westernblot nach Vorabsorption der Seren mit den heterologen Rickettsienstämmen möglich (RAOULT et al. 1986).

3.5.2.6. Therapie

Die Therapie des Mittelmeer-Fleckfiebers entspricht der Therapie der anderen Fleckfieber-Formen. Antibiotikum der Wahl ist Doxycyclin. Als Alternativ-Antibiotikum gibt es ausreichende Erfahrungen mit Josamycin aus der Klasse der Makrolide und mit dem Fluorchinolon Ciprofloxacin. Andere Makrolide (Erythromycin, Spiramycin sind nicht ausreichend wirksam. In kleineren Patientenzahlen wurden neuere Makrolide, u.a. Azithromycin und Clarithromycin als wirksam gefunden. Diese Medikamente sollten jedoch Patienten mit Kontraindikationen gegen Doxycyclin vorbehalten sein. Die entsprechenden Dosierungsempfehlungen können der Tabelle 3 entnommen werden.

3.5.2.7. Prophylaxe

Es ist keine Immunprophylaxe für Mittelmeer-Fleckfieber oder seine Unterformen verfügbar. Einzige Möglichkeit der Prävention des Mittelmeer-Fleckfiebers ist damit die Vermeidung einer Infektion mittels Expositionsprophylaxe. Wichtig ist hier insbesondere eine Prophylaxe durch Vermeidung eines direkten Kontakts mit Hunden in den endemischen Regionen. Im Mittelmeer-Gebiet sollte auch für Hunde eine Zeckenprophylaxe durchgeführt werden. Enge Kontakte zu Hunden sollten vermieden werden. Bei Aufenthalten im Freien und insbesondere direktem Kontakt zu Gebüsch und Vegetation sollte lange imprägnierte Kleidung getragen werden. Nach Aufenthalten sollte der ganze Körper auf Zecken abgesucht werden. Über eine mögliche Chemoprophylaxe mit Doxycyclin liegen keine Daten vor, eine Wirksamkeit z. B. im Rahmen einer Malariaprophylaxe ist denkbar.

3.5.2.8. Zusammenfassung

Das Mittelmeer-Fleckfieber ist die wichtigste Rickettsiose in Europa. Sie tritt in der gesamten Mittelmeer-Region auf. Unterformen des Mittelmeer-Fleckfiebers kommen auch in Vorder- und Zentralasien bis Indien und in Afrika vor. Die Erkrankung verläuft als klassisches Zecken-Fleckfieber mit einem Eschar und einem makulären Exanthem. Komplikationen werden insbesondere bei Patienten mit Grunderkrankungen beobachtet. Die Erkrankung kann dann in bis zu 5 % tödlich verlaufen. Die Therapie wird üblicherweise mit Doxycyclin durchgeführt. Ersatzweise können moderne Makrolide zum Einsatz gelangen. Präventiv-Maßnahmen beschränken sich auf eine Expositionsprophylaxe in endemischen Regionen, insbesondere auch bei Hunden.

3.5.3. Afrikanisches Zeckenstich-Fieber

3.5.3.1. Einleitung und Historisches

Das Afrikanische Zeckenstichfieber hat sich seit der Entdeckung und Charakterisierung des Erregers, *R. africae*, im Jahr 1992 als eine Rickettsiose von zunehmender reisemedizinischer Bedeutung entwickelt. Vermutlich reicht die Geschichte der Erkrankung viele Jahrzehnte weiter in die Vergangenheit zurück. Erst gegen Ende des 20. Jahrhunderts standen die molekularbiologischen Verfahren zur Verfügung um einzelne Rickettsienarten zu differenzieren. Mittlerweile gilt *R. africae* als ein wichtiger Infektionserreger, vor allem bei Reisenden aus Südafrika (KELLY et al. 1992)

3.5.3.2. Erreger

Der Erreger des Afrikanischen Zeckenstichfiebers, *R. africae*, ist eine typische Rickettsie, die von anderen Rickettsien morphologisch nicht unterschieden werden kann. Er besitzt eine Größe von etwa 1 x 0,4 µm (Abb. 12). Mittlerweile wurde das Gesamtgenom des Erregers sequenziert. Der Erreger kann mittels spezieller Färbungen (Gimenez, Gomori) angefärbt werden (Abb. 11). Wie alle Rickettsien der Zeckenstich-Gruppe besitzt *R. africae* 2 Proteine in der äußeren Membran (ompA, ompB). Durch die Sequenzierung des entsprechenden Genabschnitte im Rickettsiengenom kann *R. africae* eindeutig von anderen Rickettsien identifiziert werden (RAOULT et al. 1997a).

3.5.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

R. africae wird überwiegend von Zecken der Gattung *Amblyomma* übertragen. In Südafrika wird der Erreger insbesondere in *Amblyomma hebraeum* nachgewiesen. In West-, Zentral- und Ostafrika ist der Vektor von *R. africae* in erster Linie in *Amblyomma variegatum* zu suchen. Die Herde auf einzelnen karibischen Inseln werden ebenfalls durch *Amblyomma variegatum* aufrechterhalten. In den Zecken konnte eine Übertragung von einem Stadium in das nächste Stadium (transstadielle

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

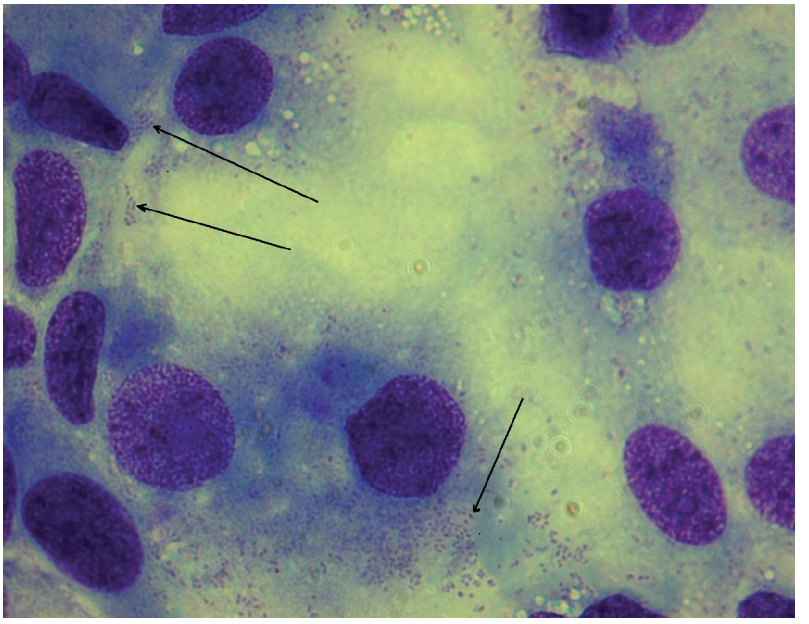

Abb. 12: *Rickettsia africae* (Isolat des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr, München) in L929-Zellen, gefärbt nach Gomori.

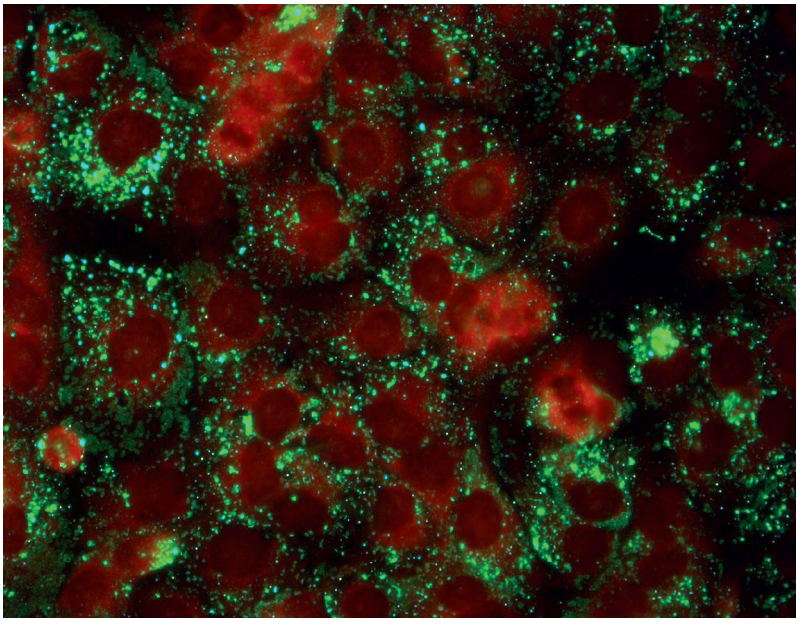

Abb. 13: *Rickettsia africae* (Isolat des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr, München) in Vero-Zellen. Immunfluoreszenz-Färbung.

Übertragung) nachgewiesen werden. Vermutlich kann *R. africae* auch effektiv von infizierten Weibchen auf die Eier übertragen werden. Damit spielen die Zecken auch als Reservoir der Rickettsien eine entscheidende Rolle. Aufgrund dieser effektiven Übertragung innerhalb der Zeckenpopulation erreichen die Durchseuchungsraten der Zecken in den endemischen Regionen > 50 %. Zecken der Gattung *Amblyomma* suchen aktiv nach ihren Wirten und gelten damit als sehr aggressive Jäger. Sie saugen Blut an größeren Säugetieren, u.a. Rinder, Schafen, Antilopen u.a. Großtieren. Larven und Nymphen finden sich auch an Vögeln und Kleinnagern. Die Rolle der einzelnen Tiere für die Rickettsien-Naturzyklus wird als gering oder fraglich angesehen.

Das Afrikanische Zeckenstichfieber tritt in Afrika südlich der Sahara auf. Mit Ausnahme der beiden südwestafrikanischen Länder Angola und Namibia wird *R. africae* in allen Ländern südlich der Sahara vermutet oder wurde dort nachgewiesen. Ob es auch in Südwest-Afrika vorkommt, bleibt zukünftig abzuklären. Daneben wird *R. africae* auch auf einigen Westindischen Inseln in der Karibik nachgewiesen, namentlich auf Guadeloupe, Martinique und St. Kitts (Abb. 14). Dorthin wurde der Erreger vermutlich in infizierten Zecken mit Vieh aus Afrika eingeschleppt und konnte sich dort etablieren.

3.5.3.4. Klinik

Nach den vorliegenden Daten ist eine Infektion mit *R. africae* in weniger als der Hälfte symptomatisch. Die Inkubationszeit des afrikanischen Zeckenstich-Fiebers beträgt 5-10 Tage. Der Beginn der Symptomatik ist wie bei allen Rickettsiosen plötzlich mit Fieber, und Allgemeinsymptomen (Kopfschmerz, Muskelschmerz, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen). Die meisten Patienten entwickeln einen oder häufig mehrere Eschars an der bzw. den Stellen des Zeckenstichs am Körper. In der Hälfte der Patienten sind schmerzhafte lokale Lymphknotenschwellungen und manchmal auch eine Lymphangitis zu sehen. In weniger als der Hälfte der Patienten entwickelt sich ein Exanthem. Dieses ist für das Afrikanische Zeckenstichfieber typischerweise makulovesikulär und erinnert manchmal an eine leicht verlaufende Windpocken-Infektion. Die Dauer der Erkrankung ohne Therapie liegt bei etwa 10 Tagen. Todesfälle traten bisher nicht auf. Selten wurden (teilweise trotz Therapie) lang andauerndes Fieber, chronische Arthralgien, Myokarditis kraniale oder periphere Neuropathie oder psychiatrische Symptome beschrieben. Die genauen pathogenetischen Mechanismen hierfür sind unbekannt.

3.5.3.5. Diagnostik

An das Afrikanischen Zeckenstichfiebers sollte immer bei einer entsprechenden Reiseanamnese gedacht werden. Insbesondere bei Reisenden aus dem Krüger Nationalpark wurden auch bei Reisegruppen eine größere Zahl von Erkrankungsfällen diagnostiziert. Dies zeigt das aggressive Aufsuchen von Wirten durch *Amblyomma*-Zecken und die hohen Durchseuchungsraten. Die Diagnose im akuten Erkrankungsstadium kann durch den kulturellen oder molekularbiologischen Nachweis von *R. africae* in einer Hautbiopsie des Eschar oder seltener aus dem Blut gestellt werden. Die Isolierung gelingt u.a. in Vero-Zellen mittels der „shell vial"-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Technik. Zum molekularbiologischen Nachweis kann mittels PCR das Citratsynthase-Gen (gltA) nachgewiesen werden und im positiven Fall ein Oberflächenprotein (ompA, ompB) zur Speziesdifferenzierung ansequenziert werden. Die serologische Diagnose kann etwa ab dem 7. Erkrankungstag gestellt werden. Hierzu werden mittel indirekter Immunfluoreszenz IgM-Antikörper oder in einem Serumpaar ein signifikanter Titeranstieg der IgG-Antikörper nachgewiesen. Es bestehen serologische Kreuzreaktionen zu anderen Rickettsien der Zeckenstichfieber-Gruppe. Damit kann z. B. eine Infektion durch *R. conorii* nicht von einer Infektion durch *R. africae* unterschieden werden. Hierfür ist die Westernblot-Technik mit entsprechender Vorabsorption der Seren gegen die jeweiligen Antigene notwendig. Diese Technik ist nur an wenigen Laboratorien weltweit etabliert.

3.5.3.6. Therapie

Die Therapie des Afrikanischen Zeckenstichfiebers wird standardmäßig mit Doxycyclin in einer Dosierung von 2 x 100 mg täglich für 5-7 Tage durchgeführt. Als Ersatzmedikament ist auch Ciprofloxacin wirksam. Manche Autoren bezweifeln jedoch generell, ob eine Therapie es Afrikanischen Zeckenstichfiebers mit einem Antibiotikum überhaupt notwendig ist.

3.5.3.7. Prophylaxe

Präventivmaßnahmen für das Afrikanische Zeckenstichfieber beschränken sich ausschließlich auf eine Reduktion des Expositionsrisikos. Eine Immunprophylaxe ist nicht möglich. Eine Chemoprophylaxe mit Doxycyclin ist denkbar. Möglicherweise führt die Malariaprophylaxe mit diesem Antibiotikum bei Afrikareisenden zu einem Schutz vor Infektionen mit *R. africae*. Hierüber existieren jedoch keine Daten. Einzige Möglichkeit bleibt der Schutz vor Zeckenstichen. Die Reisenden sollten vor Reiseantritt über das Infektionsrisiko informiert werden. Bei entsprechenden Aktivitäten mit Kontakt der Strauch- und Buschvegetation sollte lange, imprägnierte Kleidung getragen werden. Die nicht bedeckten Hautpartien sollten mit einem Zecken-wirksamen Repellens behandelt werden.

3.5.3.8. Zusammenfassung

Das Afrikanische Zeckenstichfieber hat sich in den letzten Jahren zu einer reisemedizinisch wichtigen Infektion entwickelt. Der Erreger, *R. africae*, wird durch Zecken der Gattung *Amblyomma* übertragen, die ein sehr aggressives Wirtssuch-Verhalten aufweisen. Das Afrikanische Zeckenstichfieber unterscheidet sich klinisch durch multiple Eschars und ein häufig makulovesikuläres Exanthem von anderen durch Zecken übertragenen Rickettsiosen (Jensenius et al. 2004) Es kommt

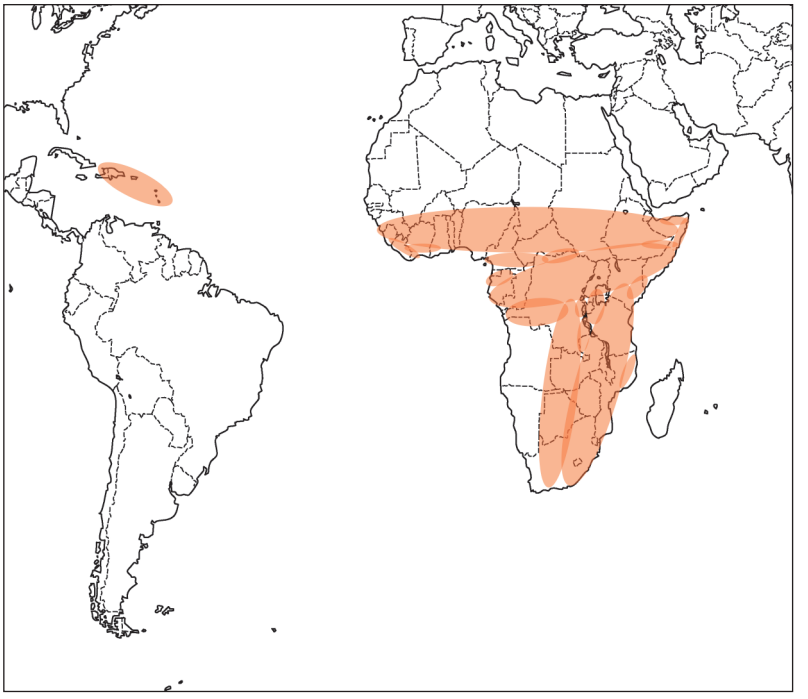

Abb. 14: Bekanntes Verbreitungsgebiet von *Rickettsia africae*.

in großen Teilen Afrika südlich der Sahara und auf einigen Westindischen Inseln vor. Es handelt sich um eine gutartig verlaufende Rickettsiose. Eine Therapie kann mit Doxycyclin durchgeführt werden. Präventiv sind alleinig Maßnahmen der Expositionsprophylaxe zur Reduktion eines Infektionsrisikos möglich.

3.5.4. Weitere Fleckfieber-Formen

In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe von Rickettsien entdeckt, die auch als humanpathogene Arten erkannt wurden (Fournier et al. 2003, Lee et al.

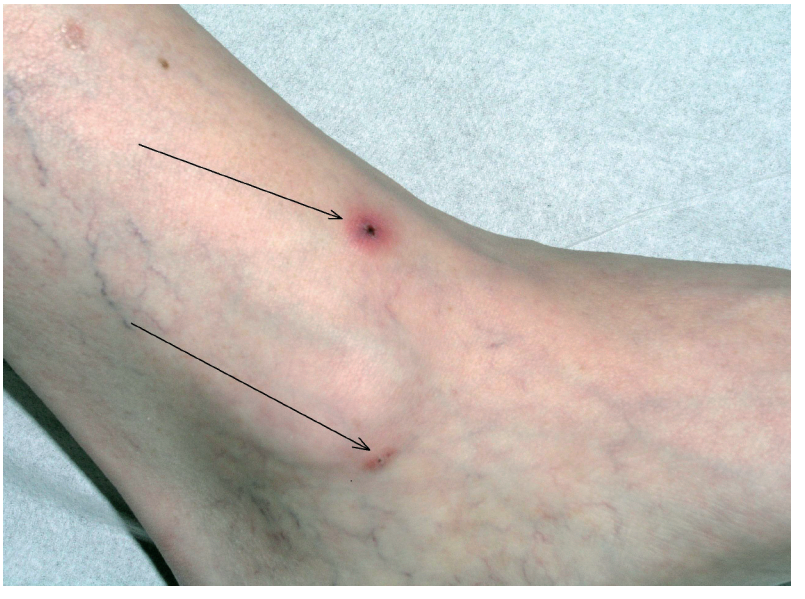

Abb. 15: Multiple Eschars (Rickettsien-Eintrittspforte nach Zeckenstich) bei Afrikanischem Zeckenstichfieber (mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Prof. Dr. Löscher, Abt. für Infektions- und Tropenmedizin, Universität München)

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 4: Zusammenfassung der seltenen durch Zecken übertragenen Rickettsiosen.

Rickettsienart	Erkrankung	Überträger	Verbreitung
R. helvetica	Aneruptives Zeckenstichfieber	Zecken (*Ixodes* spp.)	Eurasien
R. marmionii	Australisches Zeckenstichfieber	Zecken (*Hyalomma* spp. *Ixodes* spp.)	Australien
R. heilongjiangensis	Fernöstliches Zeckenstichfieber	Zecken (*Dermacentor* spp., *Haemaphysalis* spp.)	Ferner Osten Russlands, Nordchina
R. honei	Flinders Island Zeckenstichfieber; Thailand-Zeckenstichfieber	Zecken (*Aponomma* spp., *Rhipicephalus* spp.)	Australien, Thailand
R. sibirica ssp. *mongolotimonae*	TIBONA (Zeckenstich-Lymphangitis)	Zecken (*Hyalomma* spp.)	Südeuropa, Asien, Afrika
R. parkeri	Makuläres Fieber	Zecken (*Amblyomma* spp.)	Südamerika, Nordamerika
R. sibirica	Nordasiatisches Zeckenstichfieber	Zecken (*Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp.)	Russland, China, Mongolei
R. japonica	Östliches Zeckenstichfieber	Zecken (*Hyalomma* spp., *Dermacentor* spp. *Ixodes* spp.)	Japan
R. australis	Queensland Flecktyphus	Zecken (*Ixodes* spp.)	Australien, Tasmanien
R. monacensis	Zeckenstichfieber	Zecken (*Ixodes* spp.)	Europa
R. massiliae	Zeckenstichfieber	Zecken (*Rhipicephalus* spp.)	Europa
R. slovaca	TIBOLA (Zeckenstichadenitis)	Zecken (*Dermacentor* spp.)	Eurasien
R. aeschlimannii	Zeckenstichfieber	Zecken (*Hyalomma* spp.)	Afrika

2002, PAROLA et al. 2005). Alle diese Arten werden durch Zecken übertragen. Viele dieser Zeckenstichfieber kommen lokal vor oder es wurden bisher nur Einzelfälle von Erkrankungen beschrieben. Häufig sind weitere Informationen zur Epidemiologie, geographischen Verbreitung oder zur Klinik bisher nicht verfügbar. Nachfolgend sind die weiteren humanpathogenen Rickettsienarten mit wichtigen Charakteristika tabellarisch aufgeführt (Tabelle 4).

4. Tsutsugamushi-Fieber

4.1. Einleitung und Historisches

Tsutsugamushi-Fieber ist eine Erkrankung, deren Symptomatik schon vor rund 2.000 Jahren in einem chinesischen Medizinlehrbuch beschrieben wurde. Der Erreger galt lange als der Gattung *Rickettsia* zugehörig. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch deutliche strukturelle Unterschiede zu den Rickettsien im engeren Sinn. Deshalb wurde 1995 für den Erreger eine neue Gattung, *Orientia*, in der Familie Rickettsiales geschaffen. Vor Einführung der Tetrazykline in die Therapie war das Tsutsugamushi-Fieber gefürchtet aufgrund seiner schweren Verläufe. Innerhalb von nur 2 Monaten traten auf 2 kleinen Inseln nördlich von Neuguinea mehr als 1.200 Erkrankungsfälle bei dorthin verlegten ausländischen Soldaten (18 % der gesamten verlegten Truppe) auf. Insgesamt gehen Schätzungen von mehr als 18.000 Erkrankungsfällen bei ausländischen Truppen und geschätzte 35.000 Fälle in den japanischen Truppen während des 2. Weltkriegs in Südostasien aus. Insgesamt, so schätzen Militärhistoriker, verstarben 5 % aller in Südostasien kämpfenden Soldaten im 2. Weltkrieg am Tsutsugamushi-Fieber. Obwohl das Tsutsugamushi-Fieber weitgehend aus dem Fokus auch der Reise- und Tropenmediziner verschwunden ist, stellt es doch die augenblicklich medizinisch wichtigste Form einer Rickettsiose im weiteren Sinn weltweit dar. Mehr als eine Milliarde Menschen leben in den Verbreitungsgebieten des Fiebers und es treten schätzungsweise jährlich mehr als eine Million Infektionen und eine unbekannte, aber sicherlich hohe Zahl von Todesfällen auf.

4.2. Erreger

Der Erreger des Tsustsugamushi-Fiebers ist *Orientia tsutsugamushi*. Es handelt sich um kleine 1-1,5 x 0,5 µm große stäbchenförmige Bakterien. Die Zellwand des Erregers unterscheidet sich deutlich von der anderer Bakterien und auch Rickettsien, indem sie weder Peptidoglykan noch Lipopolysaccharide enthält. Innerhalb einzelner *Orientia*-Stämme ist die Homologie der 16S-RNA-Sequenzen > 98 %, während sie zu den übrigen Vertretern der Gattung *Rickettsia* nur bei etwa 90 % liegt. Auch der Ausschleusungsmechanismus des Erregers aus der Zelle ist völlig unterschiedlich zu dem der eigentlichen Rickettsien oder anderer Bakterien. Orientien können mittels Giemsa-Färbung in der Zelle gut angefärbt werden. Es ergibt sich ein charakteristisches Bild mit einer perinukleären Anhäufung der Erreger (SEONG et al. 2001).

Es werden mehrere Stämme/Typen von *Orientia tsutsugamushi* unterschieden. Klassischerweise werden mindestens 6 Stämme (Karp, Gilliam, Kato, Shimokoshi, Kawasaki, Kuroki) als Typstämme genannt. Mittlerweile existieren noch weitere Stämme, u.a. aus Thailand. Die Variabilität der Oberflächenproteine zwischen

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

einzelnen Stämmen ist enorm. Sie kann bis zu 20-40 % (auf Aminosäure-Basis) beim wichtigsten Oberflächenprotein (56kD typspezifisches Antigen, TSA) innerhalb von Stämmen betragen. Damit müssen immer alle wichtigen Prototyp-Stämme bei der serologischen Diagnostik mitgeführt werden, da die Antikörper-Antwort nicht immer durch Kreuzreaktionen innerhalb der Stämme nachgewiesen werden kann (KELLY et al. 2009).

4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Natürliche Überträger von *Orientia tsutsugamushi* sind Trombiculiden-Milben, der Gattung *Leptotrombidium*. Die Milben dieser Gattung kommen in einem weiten geographischen Raum vor (Abb. 16). Dort sind sie in den unterschiedlichsten ökologischen Zonen zu finden, u.a. in Reisfeldern (*Leptotrombidium chiangraiensis*), in Ölplam- oder Gummibaum-Plantagen (*Leptotrombidium deliense*), in Gebüschen und Strauchwerk als Sekundärvegetation nach der Rodung von Wäldern (*Leptotrombidium scutellare*, *Leptotrombidium pallidum*, *Leptotrombidium fletcheri* u.a.), aber auch in Halbwüsten, Sandstränden oder Bergwäldern. Trombiculidenlarven saugen einmal im Lauf ihrer Entwicklung Blut. Hauptsächliche Wirte für die Milbenlarven stellen Kleinnager dar. Menschen werden von den Larven nur zufällig als Blutquelle genutzt. Der Erreger, *Orientia tsutsugamushi*, wird transovariell (von infizierten Weibchen auf Eier) in den Milbenpopulationen übertragen. Anscheinend führt ausschließlich die transovarielle Übertragung zu einer systemischen Infektion der Milbelarven mit der Möglichkeit einer Übertragung der infizierten Larve. Säuger spielen als Wirtstiere für die Erreger keinerlei Rolle. Ausnahmsweise über Erregerhaltiges Blut von Nagetieren infizierte Milbenlarven entwickeln keine systemische Infektion und können den Erreger nicht weitergeben. Infektionstüchtige Larven werden nur nach transovarieller Infektion beobachtet. Nagetiere spielen jedoch als wichtigste Wirte für Trombiculiden eine herausragende Rolle. Ihre Dichte reguliert direkt auch die Populationsdichte der Milben. Der Mensch wird ausschließlich durch den Stich von Trombiculidenlarven infiziert. Die Larven halten sich in umgrenzten Vegetationszonen aus sog. Dschungelgras (*Imperata cylindrica*) auf. Dieses wächst herdförmig vor allem in Gebieten, in denen der primäre Wald gerodet wurde. In der Sprache der Einheimischen werden entsprechende Zonen als „Milbeninseln" bezeichnet. Menschen streifen die Larven ab. Der Stich der Larven ist schmerzlos.

4.4. Klinik

Die Inkubationszeit des Tsutsugamushi-Fiebers wird mit 5-10 Tagen angegeben. Ein Eschar an der Stichstelle der Larven und damit der Eintrittsstelle des Erregers

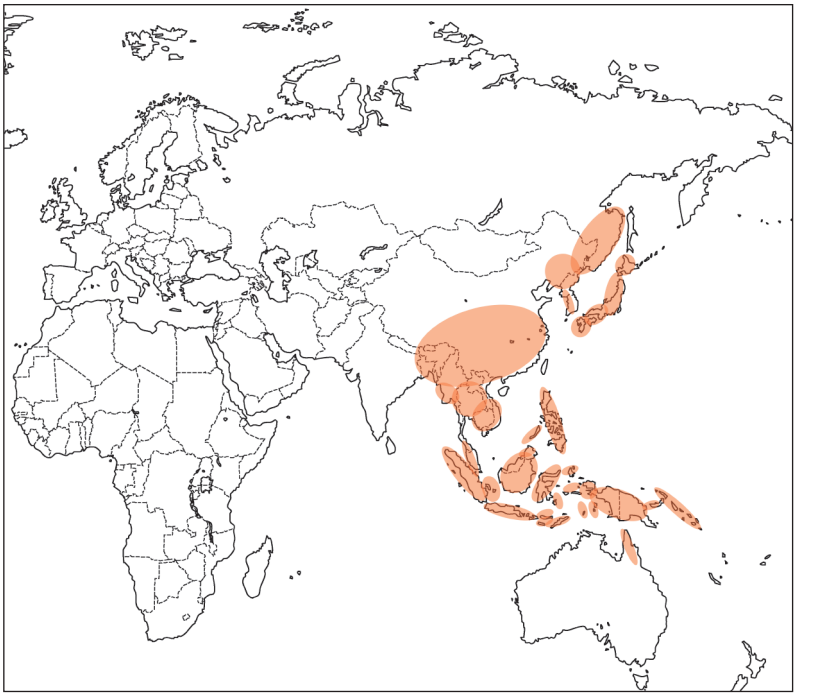

Abb. 16: Bekannte Verbreitungsgebiete des Tsutsugamushi-Fiebers.

ist in 50-80 % nachweisbar. Er findet sich häufig an feuchten Hautfalten, u.a. bei Männern am Skrotum. Auch multiple Eschars an einem Patienten sind möglich, z. B. entlang eines eng anliegenden Hosengürtels oder Kleiderbunds. Die Symptomatik beginnt plötzlich mit Fieber und allen Symptomen eines Allgemeininfekts (Konjunktivitis, Muskelschmerz, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Müdigkeit). Charakteristisch sind eine Lymphknotenschwellung am Abflussgebiet der Einstichstelle und auch eine Hepatosplenomegalie. Auch gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen), Tinnitus, Hyperakusis und trockener Husten können schon in der Anfangsphase der Erkrankung auftreten. Gegen Ende der ersten Erkrankungswoche tritt ein Fleckfieber-ähnliches, zuerst makuläres, dann makulopapuläres Exanthem auf. Es startet am Stamm und breitet sich dann peripher aus. Prägnant kann es an den Extremitäten auftreten (WATT et al. 2003).

Tsutsugamushi-Fieber kann ein lebensbedrohliches Krankheitsbild annehmen. Als Komplikationen werden beschrieben ein ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome), Myokarditis, Meningitis, Enzephalitis oder septischer Schock. Die Letalität kann bei schweren Verlaufsformen unbehandelt bis zu 20 % liegen. In einem Teil der Patienten mündet der Tinnitus in eine andauernde Taubheit. Ein bisher nicht abschließend geklärtes Phänomen ist die Erniedrigung der Virusmenge bei Patienten mit HIV-Infektion und einer Co-Infektion durch *Orientia tsutsugamushi*. Nach einem Tsutsugamushi-Fieber entwickelt sich nur eine kurzfristige Immuni-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

tät über einige Monate. Re-Infektionen sind damit häufig. Eine Infektion mit einem Stamm schützt aufgrund der niedrigen verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen den einzelnen Stämmen untereinander nicht vor einer Reinfektion mit einem anderen Erregerstamm.

4.5. Diagnostik

Die Diagnostik des Tsutsugamushi-Fiebers kann durch den Nachweis des Erregers oder durch den Nachweis spezifischer Antikörper durchgeführt werden. Der Erreger-Nachweis wird heute zunehmend durch molekularbiologische Verfahren (PCR) aus dem Blut akut kranker Patienten geführt. Weitere Möglichkeit stellt die Isolierung des Erregers im Tierversuch (intraperitoneale Inokulation von Mäusen) dar. Die PCR hat sich im Vergleich zum Tierversuch als sensitiver erwiesen. Es sind bisher nur wenige PCR-Verfahren beschrieben, die nur mit einer beschränkten Zahl von Stämmen getestet wurde. Ggf. muss für einige lokal vorkommende Stämme jeweils eine eigene PCR entwickelt werden.

Der Antikörper-Nachweis wird heute üblicherweise als ELISA oder als Indirekte Immunfluoreszenz durchgeführt. Allerdings sind diese Teste in vielen endemischen Regionen nicht verfügbar. Dort wird häufig immer noch die Weil-Felix-Reaktion angewandt (Kreuzreaktivität zwischen Proteus mirabilis OX-K Antigen). Schnellteste zum Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern wurden entwickelt und scheinen Erfolg versprechend. Allerdings fehlen bisher umfangreichere Testungen zur Sensitivität und Spezifität. Auch die Testung von Antikörpern gegen lokal vorkommende Stämme könnte aufgrund der geringen Kreuzreaktivität ggf. ein Problem darstellen. Antikörper werden meist ab Ende der ersten Erkrankungswoche nachweisbar (SEONG et al. 2001).

4.6. Therapie

Das Antibiotikum der Wahl des Tsutsugamushi-Fiebers ist Doxycyclin. Rund 24 bis allerhöchstens 36 Stunden nach Verabreichung einer Dosis von 2 x 100 mg ist eine Entfieberung regelmäßig zu beobachten. Es handelt sich hier um ein pathognomonisches Zeichen, so dass ein Weiterbestehen von Fieber ein Tsutsugamushi-Fieber praktisch ausschließt. Als Therapiedauer werden 7 Tage empfohlen. Als Ersatz-Antibiotikum wird in Südostasien häufig Chloramphenicol benutzt. Fluorchinolone scheinen wirksam zu sein, allerdings existieren bisher nur wenige Berichte über die Anwendung am Patienten. Patienten mit Myokarditis werden mehrere Monate mit einer Kombination aus Rifampicin und Cotrimoxazol oder Tetracyclin und Cotrimoxazol therapiert. In den letzten Jahren sind wiederholt Stämme mit einer Resistenz gegen Tetrazykline/Doxycyclin und Chloramphenicol nachgewiesen worden. Es handelt sich um die ersten beschriebenen natürlich aufgetretenen Resistenzen gegen diese Standardantibiotika bei Rickettsien oder verwandten Organismen überhaupt. Als Therapie auch während einer Schwangerschaft werden Makrolide empfohlen (Azithromycin, Clarithromycin), über deren Wirksamkeit mittlerweile ebenfalls Erfahrungsberichte an einer beschränkten Zahl von Patienten existieren.

4.7. Prophylaxe

Aktuell ist kein Impfstoff gegen *Orientia tsutsugamushi* verfügbar. Versuche zur Herstellung von Impfstoffen reichen bis in die 1940er Jahre zurück. Dabei zeigte sich, dass inaktivierte Präparationen keine ausreichende und vor allem lang anhaltende Immunantwort induzieren. Experimentelle DNA-Impfstoffe und Impfstoffe aus rekombinantem TSA-Protein zeigten in Tierversuche ermutigende Ergebnisse und befinden sich in der weiteren Entwicklung. Damit bleiben augenblicklich ausschließlich die Durchführung einer Chemoprophylaxe und Maßnahmen des Expositionsschutzes als Präventivmaßnahmen. Die Effektivität von Doxycyclin in einer Dosis von 200 mg / Woche konnte gezeigt werden. Dagegen ist unklar, ob die Dosierung im Rahmen der Malariaprophylaxe (2 x 100 mg/Tag) einen ausreichenden Schutz verleiht. Auch eine tägliche Einnahme von Chloramphenicol zeigte keine Wirksamkeit zur Prävention eines Tsutsugamushi-Fiebers, während diese durch einmal wöchentliche Gabe erreicht werden konnte. Eine entsprechende Chemoprophylaxe ist u.a. für Soldaten, Trecking-Touristen oder Extrem-Touristen (z. B. Teilnehmer an Eco-Challenge-Rennen) zu überlegen.

4.8. Zusammenfassung

Das Tsutsugamushi-Fieber ist zahlenmäßig die wichtigste Rickettsien-Erkrankung im weiteren Sinne. Schätzungsweise eine Million Infektionen treten jährlich auf. Die Erkrankung tritt in großen Teilen Südostasiens und auf dem Indischen Subkontinents auf. Die Infektion manifestiert sich als schwerer fieberhafter Infekt. Die Therapie wird standardmäßig mit Doxycyclin durchgeführt. In Thailand wurden allerdings Doxycyclin-resistente Stämme isoliert. Als Präventivmaßnahmen kann eine Chemoprophylaxe und Maßnahmen der Expositionsprophylaxe durchgeführt werden.

5. Humane Monozytäre Ehrlichiose

5.1. Einleitung und Historisches

Die Humane Monozytäre Ehrlichiose ist eine Erkrankung, die seit rund 20 Jahren bekannt ist. Der erste dokumentierte Patient wurde 1986 in den USA beschrieben. 5 Jahre später zeigten genetische Untersu-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

chungen des Erregers, dass es sich um einen neuen Erreger handelt, der mit *Ehrlichia chaffeensis* bezeichnet wurde. Seit der Erstbeschreibung und der näheren Charakterisierung sind mehrere tausend Infektionen beschrieben worden (OLANO et al. 2002a). 1999 wurde ein weiterer menschlicher Ehrlichiose-Erreger identifiziert. In 4 Patienten konnte eine neue humanpathogene Ehrlichienart, *Ehrlichia ewingii* mittels molekularbiologischer Verfahren eindeutig gegenüber *Ehrlichia chaffeensis* abgegrenzt werden. Damit gilt die Monozytäre Ehrlichiose als eine neu auftretende („emerging") Infektion (DUMLER 2005).

5.2. Erreger

Der Erreger der Humane Monozytären Ehrlichiose, *Ehrlichia chaffeensis* ist eines von 4 anerkannten Mitgliedern der Gattung *Ehrlichia* (DUMLER et al 2001). Diese Gattung ist eine von 4 Gattungen der Familie Anaplasmataceae (Tab. 5).

Ehrlichien sind kleine pleomorphe kokkoide Bakterien mit einem Durchmesser von 0,3-0,5 µm. Sie sind oligat intrazellulär wachsende Erreger, die in den hämatopoetischen Zellen zytoplasmatische Einschlusskörperchen, die sog. Morulae, bilden. Erreger und zytoplasmatische Einschlusskörperchen können mittels der Romanowsky-Färbung angefärbt werden. Die Zellwand ähnelt derjenigen von gramnegativen Bakterien. Ehrlichien besitzen keinen Lipid A-Stoffwechsel.

5.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Ehrlichia chaffeensis wird in erster Linie durch die Zeckenart *Amblyomma americanum* übertragen. *Amblyomma americanum* ist eine aggressive, Wirtssuchende Zeckenart. Sie nutzt die unterschiedlichsten Säugetiere als Blutquelle und darunter nach Verfügbarkeit auch den Menschen. *Ehrlichia chaffeensis* wird in den Zecken transstadial von einem auf das nächste Zeckenstadium übertragen. Es findet jedoch keine Übertragung von Zeckenweibchen auf die Eier (transovarielle Übertragung) statt. DNA-Fragmente von *Ehrlichia chaffeensis* konnten in weiteren Zeckenarten auch außerhalb von Nordamerika, dem bisher bekannten Verbreitungsgebiet der Monozytären Ehrlichiose nachgewiesen werden, u.a. in *Dermacentor variabilis* (USA), *Ixodes pacificus* (USA), *Ixodes ricinus* (Russland), *Amblyomma testudinarium* (China) und *Haemaphysalis longicornis* (Korea). Ob es sich hier um *Ehrlichia chaffeensis* oder um nahe verwandte Ehrlichienarten handelt, muss jedoch abgeklärt werden. Verschiedene Nachweise und auch serologische Untersuchungen zeigen, dass vermutlich der Weißschwanzhirsch (*Odocoileus virginianus*) als hauptsächlicher Vertebraten- und Amplifikationswirt für *Ehrlichia chaffeensis* fungiert. Weißwedelhirsche entwickeln eine Ehrlichiämie im Rahmen der Infektion, die asymptomatisch abläuft. Ob noch andere Wirbeltiere eine Rolle im natürlichen Erregerzyklus spielen ist bisher nicht bekannt.

Tab. 5: Taxonomie der Gattung *Ehrlichia*.

Familie	Gattung	Spezies	Menschliche Erkrankung
Anaplasmataceae	*Neorickettsia*	*N. sennetsu*	Sennetsu-Fieber
		N. risticii	–
		N. helminthoeca	–
	Wolbachia	*W. pipientis* u.a.	–
	Anaplasma	*A. phagocytophilum*	Humane Granulozytäre Anaplasmose
		A. platys	
		A. centrale	
		A. marginale	
		A. bovis	
	Ehrlichia	*E. chaffeensis*	Monozytäre Ehrlichiose
		E. ewingii	Monozytäre Ehrlichiose
		E. canis	Fieber (selten)
		E. muris	
		E. ruminantium	

Ehrlichia ewingii wird ebenfalls in erster Linie oder ausschließlich durch *Amblyomma americanum* übertragen. Als Vertebratenwirt und möglicherweise als Reservoir des Erregers konnten Hunde identifiziert werden. Hunde scheinen symptomatisch oder asymptomatisch infiziert zu werden. Auch im Weißwedelhirsch konnte jedoch DNA und Antikörper gegen *Ehrlichia ewingii* nachgewiesen werden. Die Rolle der Wildtiere im Naturzyklus bleibt abzuklären.

Ehrlichia chaffeensis konnte bisher nur in Nordamerika sicher nachgewiesen werden (FISHBEIN et al. 1994). Die Erkrankung konnte bisher in einem Gebiet östlich einer Linie zwischen den Bundesstaaten von Zentral-Texas nach Iowa bis an den Atlantischen Ozean nachgewiesen. Im Norden reicht das Verbreitungsgebiet bis zu den Neu-Englandstaaten. Es umschließt damit das Gebiet von der Atlantischen Küste bis zum Mittelwesten und vom Golf von Mexiko bis etwa zu den Großen Seen. *Ehrlichia ewingii* wurde bisher nur in einigen US-Bundesstaaten des Mittleren Westens der USA nachgewiesen (ENG et al. 1988).

5.4. Klinik

Die klinischen Manifestationsformen der Monozytären Ehrlichiose reichen von einer asymptomatischen Infektion über fieberhafte Infektionen bis hin zu lebensbedrohlichem und zum Tod führenden Multiorganversagen. Die durchschnittliche Inkubationszeit wird mit etwa 11 Tagen angegeben (Maximalzeit bisher 34 Tage). Die häufigsten Symptome bei den bisher dokumentier-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

ten Patienten waren Fieber, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Ein Exanthem tritt nur bei etwa einem Drittel der erwachsenen Patienten und bei bis zu zwei Drittel von erkrankten Kindern auf. Symptome des Gastrointestinal-, des Respirationstrakts und des Zentralnervensystems sind häufig (Tabelle 6).

Laborchemisch und hämatologisch zeigen etwa zwei Drittel der Patienten eine Leukozytopenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie. Diese hämatologischen Veränderungen zeigen ein Maximum um den 6. Erkrankungstag. Danach ist häufig eine Lymphozytose und Thrombozytose als Gegenreaktion des Körpers zu beobachten. Bei den laborchemischen Parametern fällt die Erhöhung der Leberenzyme auf. Sie liegt im mittleren Bereich, durchschnittlich bei 400-500 mIU/ml. Sowohl die die Alanin- als auch Aspartat-Aminotransferase sind erhöht, jedoch meist mit einer stärkeren Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ENG et al. 1988).

5.5. Diagnostik

Für die Diagnostik der Monozytären Ehrlichiose sind EDTA-Blut und Serum die geeigneten Untersuchungsmaterialen. Die Diagnose der Monozytären Ehrlichiose kann durch vier Verfahren gestellt werden (WALKER 2000, OLANO et al. 2002b):

- mikroskopischer Nachweis des Erregers in Monozyten,
- die Kultivierung in Zellkultur,
- molekularbiologischer Nachweis,
- serologischer Nachweis von Antikörpern.

Der Nachweis der Morulae in Monozyten kann unter optimalen Bedingungen eine Sensitivität von bis zu 30 % erreichen. Dazu ist eine Färbung der Buffy Coat-Fraktion nach Romanowsky notwendig, die rund zehnmal sensitiver ist als die Färbung eines Blutausstrichs. Auch aus Knochenmarkspunktionen kann der Erreger mikroskopisch nachgewiesen werden. Die Verfügbarkeit von monoklonalen Antikörpern führte auch zur Anwendung immunhistochemischer Verfahren zum Nachweis des Erregers in Ausstrichen und Gewebebiopsien. Die Isolierung von *Ehrlichia chaffeensis* ist bisher nur in einigen wenigen Speziallaboratorien gelungen. Es werden hierzu insbesondere die Hundehistiozyten-Zelllinie DH82 und die menschliche Monozytäre Leukämie-Zelllinie THP-1 verwendet (DAWSON et al 1991). Der Nachweis von DNA mittels molekularbiologischer Verfahren (Polymerase-Kettenreaktion) stellt heute das Verfahren der Wahl zum Nachweis von *Ehrlichia chaffeensis* dar. Hierzu können verschiedene Gene (u.a. 16SrRNA, groESL, nadA u.a.) verwendet werden.

Die am häufigsten verwendete Diagnostik stellt der Nachweis von spezifischen Antikörpern mittels serologischer Verfahren dar. Es kommen die Indirekte Immunfluoreszenz und Westernblot zur Anwendung. Die Indirekte Immunfluoreszenz kann sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper nachweisen. Die Teste sind allerdings bisher wenig standardisiert. Antikörper treten erst im Verlauf der Erkrankung auf. Zu Erkrankungsbeginn zeigen nur rund 30 % der Erkrankten bereits Antikörper. Die serologische Diagnostik stellt damit in erster Linie eine retrospektive Diagnostik dar. Die Anwendung der Westernblot-Technik mit rekombinanten Proteinen hat die serologische Diagnostik der Monozytären Ehrlichiose sensitiver und spezifischer gemacht. Die Verfahren sind jedoch kommerziell nicht verfügbar und nur wenigen Forschungsinstituten bisher vorbehalten. Sie sind bisher ebenfalls nicht standardisiert (ENG et al. 1988).

5.6. Therapie

Es existieren bisher keine gut kontrollierten Therapiestudien für die Monozytäre Ehrlichiose. Die verfügbaren Daten beruhen auf Beobachtungen und retrospektiv erhobenen empirischen Daten. Danach gilt Doxycyclin als das Antibiotikum der Wahl. Als Therapiedauer wird mindestens 10 Tage oder 2-3 Tage nach der Entfieberung empfohlen. Für Schwangere wird die Therapie mit Rifampicin empfohlen, das in Einzelfällen bereits seine Wirksamkeit aufzeigen konnte (OLANO et al. 2002b).

5.7. Prophylaxe

Aktuell gibt es keine Möglichkeit der Immun- oder Chemoprophylaxe. Einzige Möglichkeit der Prävention ist damit die Minimierung eines Expositionsrisikos in den bekannten endemischen Gebieten Nordamerikas durch Vermeidung des direkten Kontakts mit Vegetation oder durch Tragen imprägnierter fest verschlossener Kleidung und die Behandlung der unbedeckten Hautpartien mit einem wirksamen Repellens.

Tab. 6: Klinische Symptomatik der Monozytären Ehrlichiose (nach verschiedenen veröffentlichten Studien).

Symptom	Häufigkeit (%)	Symptom	Häufigkeit (%)
Fieber	97-100	Husten	<10-39
Allgemeine Schwäche	30-84	Rachen-entzündung	17-33
Schüttelfrost	45-73	Exanthem	17-67
Kopfschmerz	25-81	Verwirrtheit	8-29
Muskelschmerz	43-68	Lichtscheu	11-27
Gelenkschmerz	28-69	Stupor	7
Appetitlosigkeit	27-66	Koma	2
Übelkeit	38-54	ZNS-Anfälle	2
Erbrechen	25-49	Lymphknoten-schwellung	25-29
Durchfall	10-38	Ikterus	15
Bauchschmerz	7-23	Hepatomegalie	2-25
Dyspnoe	<10-23	Splenomegalie	2-25

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

5.8. Zusammenfassung

Die Monozytäre Ehrlichiose ist eine seit rund 20 Jahren bekannte durch Zecken übertragene Infektion. Sie konnte bisher ausschließlich in Nordamerika nachgewiesen werden. Die Symptomatik äußert sich als fieberhafter Allgemeininfekt, der in einem Teil der Fälle ZNS-Symptomatik oder ein lebensbedrohliches Multiorgan-Versagen verursachen kann. Die Therapie erfolgt mit Doxycyclin oder bei Kontraindikation mit Rifampicin. Als Präventiv-Möglichkeiten kommen die expositionsprophylaktische Maßnahmen zur Reduktion einer Exposition mit Zecken in Frage.

6. Anaplasmose

6.1. Einleitung und Historisches

Der Erreger der Humanen Granulozytären Anaplasmose wir heute mit *Anaplasma phagocytophilum* bezeichnet. Der Erreger war schon 1932 als tierpathogenes Bakterium erkannt worden. Jedoch konnte er erst 1994, also mehr als 60 Jahre später, als humanpathogenes Agens identifiziert werden. Damals wurde der Erreger eines Ausbruchs fieberhafter Infektionen im Mittleren Westen der USA erkannt und mit den zur Verfügung stehenden serologischen und vor allem molekularbiologischen Verfahren näher charakterisiert. Mittlerweile konnte der Erreger neben Nordamerika auch in weiten Teilen Europas und Asiens nachgewiesen werden. Auch die humanpathogene Bedeutung von *Anaplasma phagocytophilum* wächst mit zunehmender Verfügbarkeit von Daten. Die Humane Granulozytäre Anaplasmose gilt wie die Humane Monozytäre Ehrlichiose als eine neu auftretende („emerging") Infektion. Daneben gilt die Anaplasmose neben der Borreliose als Paradebeispiel einer Erkrankung, die durch die ökologischen Veränderungen der Landschaft in Teilen der USA zu stark ansteigenden Erkrankungszahlen beim Menschen führte (DUMLER et al. 2005).

6.2. Erreger

Der Erreger der Humanen Granulozytären Anaplasmose wird in die Gattung *Anaplasma* aus der Familie Anaplasmataceae eingruppiert. Er bildet dort eine von bisher fünf anerkannte eigenständige Arten (DUMLER et al. 2001)(Tab. 7).

Tab. 7: Taxonomie der Gattung *Anaplasma*.

Familie	Gattung	Spezies	Menschliche Erkrankung
Anaplasmataceae	*Neorickettsia*	*N. sennetsu*	Sennetsu-Fieber
		N. risticii	–
		N. helminthoeca	–
	Wolbachia	*W. pipientis* u.a.	–
	Anaplasma	*A. phagocytophilum*	Humane Granulozytäre Anaplasmose
		A. platys	
		A. centrale	
		A. marginale	
		A. bovis	
	Ehrlichia	*E. chaffeensis*	Monozytäre Ehrlichiose
		E. ewingii	Monozytäre Ehrlichiose
		E. canis	Fieber (selten)
		E. muris	
		E. ruminantium	

Es handelt sich um kleine, ausschließlich intrazellulär wachsende Bakterien mit einer von der Struktur her gramnegativen Zellwand. Mikroskopisch finden sich 0,3-0,5 µm große, kokkoide Stäbchen. Die Anfärbung gelingt nicht mit der Gramfärbung, am besten geeignet ist die Romanowsky-Färbung. Wie auch Ehrlichien besitzen Anaplasmen keine Lipid A-Biosynthese und damit können keine Lipopolysaccharide in den Bakterien nachgewiesen werden. Zum Vorhandensein von Peptidoglycan liegen bisher keine Daten vor.

6.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Bisher konnten 5 Zeckenarten als Vektoren von *Anaplasma phagocytophilum* identifiziert worden. In Europa und Teilen Asiens ist dies *Ixodes ricinus*. In Teilen Osteuropas und in Asien wird *Ixodes persulcatus* als Vektor beobachtet. In Nordamerika sind die Hauptvektoren im Westen *Ixodes pacificus* und im Osten *Ixodes scapularis*. Weiterhin konnte auch in *Ixodes dentatus* der Erreger in den USA nachgewiesen werden. Die epidemiologische Bedeutung dieser Zeckenart ist allerdings bisher ungeklärt. Trotz gelegentlicher Nachweise von *Anaplasma phagocytophilum* in anderen Zeckengattungen, konnte bisher eine Übertragung durch andere Zeckengattungen außer *Ixodes* nicht nachgewiesen werden. Als Vertebratenwirte konnte mittlerweile eine ganze Reihe von Tieren identifiziert werden. In Mitteleuropa scheinen insbesondere Kleinnager (u.a. Rötelmaus, *Myodes glareolus*; Waldmaus, *Apodemus silvaticus*) eine bedeutende Rolle für die Aufrechterhaltung der natürlichen Übertragungszyklus zu spielen. Daneben konnten in den USA Waschbären (*Procyon lotor*), Grauhörnchen (*Sciurus carolinensis*), aber auch die Weißfußmaus (*Peromyscus leucopus*) und die Schwarzfuß-Waldratte (*Neotoma fuscipes*) als mögliches Reservoir identifiziert werden. Weiterhin scheinen der Weißschwanzhirsch in den USA und Rehe (*Capreolus capreolus*) oder Rothirsche (*Cervus elaphus*) in Europa eine wichtige Rolle als Reservoir- und Amplifikationswirt, aber auch als Verbreitungsvehikel für Zecken innerhalb eines Naturherds und zwischen verschiedenen Natur-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 8: Häufigkeit von klinischer Symptomatik bei Humaner Granulozytärer Anaplasmose in Europa und Nordamerika (nach verschiedenen Studien; k.D. keine Daten).

Symptomatik	Häufigkeit (%)		Symptomatik	Häufigkeit (%)	
	Europa	Nord-Amerika		Europa	Nord-Amerika
Fieber	99	92	Muskelschmerz	66	79
Kopfschmerz	95	71	Krankheitsgefühl	53	96
Übelkeit	47	36	Erbrechen	19	34
Durchfall	11	22	Husten	10	22
Gelenkschmerzen	41	47	Exanthem	5	6
Nackensteifigkeit	17	22	Verwirrtheit	0	17
Leukozytopenie	46	50	Thrombozytopenie	63	72
Anämie	k.D.	37	Transaminasenanstieg	53	79
Kreatininanstieg	15	49			

herden zu spielen. Auch Vögel scheinen für die Verbreitung Anaplasmen-tragender Zecken über größere Entfernungen von Bedeutung zu sein. Alle die genannten Vertebraten entwickeln eine asymptomatische Infektion mit einer länger andauernden Bakteriämie. Die Anaplasmen scheinen über längere Zeit in peripheren Granulozyten zu persistieren. Damit können Blutsaugende Zecken immer ausreichend Anaplasmen aufnehmen.

Die Humane Granulozytäre Anaplasmose wurde bisher in Nordamerika und auf der eurasischen Landmasse nachgewiesen. In den USA ist die Anaplasmose mittlerweile nach der Lyme Borreliose die zweithäufigste durch Zecken übertragene Infektionskrankheit. Seit dem erstmaligen Nachweis menschlicher Erkrankungsfälle im Jahr 1990 hat sich die Zahl der registrierten Fälle fast vervierfacht. Im Jahr 2005 wurden in den USA mehr als 700 Erkrankungsfälle diagnostiziert. Auch in den europäischen Verbreitungsländern konnte in den letzten Jahren eine Verdopplung der diagnostizierten Erkrankungsfälle beobachtet werden. Menschliche Erkrankungsfälle traten bisher in Österreich, Italien, Lettland, den Niederlanden, Polen, Polen, Norwegen, Spanien, Frankreich und Schweden auf.

6.4. Klinik

Die Inkubationszeit der Humanen Granulozytären Anaplasmose wird mit 7-10 Tagen angegeben. Die Symptomatik beginnt meist als akut auftretender fieberhafter, grippeähnlicher Infekt mit hohem Fieber, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen und Schwäche und allgemeinem Krankheitsgefühl. Symptome von Seiten des Gastrointestinaltrakts, des Respirationstrakts oder des Zentralen Nervensystems treten in weniger als 50 % der Patienten auf BAKKEN et al. 2000). Die Krankheitsbilder in Europa und in Nordamerika sind ähnlich (Tabelle 8).

Die Letalitätsrate klinischer Erkrankungsfälle wird mit ca. 0,5 % angegeben. Trotzdem ist die klinische Symptomatik der Anaplasmose teilweise schwer, so dass rund die Hälfte der Patienten hospitalisiert wird. Jeder 14. Patient wird zumindest kurzzeitig in einer Intensivstation medizinisch betreut. Schwere Verlaufsformen ähneln einem septischen oder toxischen Schockgeschehen (Multiorganversagen) mit Myositis, Rhabdomyolyse, Myokarditis oder demyelinisierenden Polyneuropathien. Insbesondere Patienten mit Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus o.a.) können schwere und selten tödliche Verlaufsformen zeigen. Auch die gleichzeitige Infektion mit weiteren durch Zecken übertragenen Infektionen (z. B. Lyme Borreliose) scheint zu einer schwereren Verlaufsform zu prädisponieren.

6.5. Diagnostik

Zur mikrobiologischen Diagnostik der Humanen Granulozytären Anaplasmose stehen grundsätzlich vier Verfahren zur Verfügung:

mikroskopischer Nachweis des Erregers in peripheren Granulozyten
die Kultivierung in Zellkultur,
molekularbiologischer Nachweis
serologischer Nachweis von Antikörpern.

Der Nachweis der Morulae in Granulozyten gelingt unter optimalen Bedingungen in bis zu 80 %. Dazu ist eine Färbung der Buffy Coat-Fraktion nach Romanowsky notwendig, die rund zehnmal sensitiver ist als die Färbung eines Blutausstrichs. Die Morulae in den peripheren Granulozyten sind mit einer Größe von bis zu 4 µm deutlich besser mikroskopisch erkennbar als Morulae der Humanen Monozytären Ehrlichiose. Die Isolierung von *Anaplasma phagocytophilum* gelingt in HL60-Zellen (humane Leukämie-Zelllinie), bleibt jedoch Speziallaboratorien vorbehalten und ist aufgrund des benötigten Zeitraums von bis zu 3 Wochen nicht für die Akutdiagnostik geeignet. Der Nachweis von DNA mittels molekularbiologischer Verfahren (Polymerase-Kettenreaktion) stellt heute das Verfahren der Wahl zum Nachweis von Anaplasmen dar (BAKKEN et al. 1996).

Die am häufigsten verwendete Diagnostik stellt der Nachweis von spezifischen Antikörpern mittels serolo-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

gischer Verfahren dar. Es kommen die Indirekte Immunfluoreszenz und Westernblot zur Anwendung. Die Indirekte Immunfluoreszenz kann sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper nachweisen. Die Teste sind allerdings bisher wenig standardisiert. IgM-Antikörper sind nur für rund 50 Tage zu Beginn der Erkrankung nachweisbar. Sie treten gleichzeitig mit IgG-Antikörpern auf, so dass der Nachweis von IgM-Antikörpern keinen Vorteil gegenüber dem IgG-Nachweis bietet. Die serologische IgG-Antikörperdiagnostik sollte immer mittels eines Titeranstiegs in einem Serumpaar durchgeführt werden.

6.6. Therapie

Die Anaplasmose ist eine potentiell schwere Infektionskrankheit, die immer antibiotisch therapiert werden sollte. Antibiotikum der Wahl dazu ist Doxycyclin. Dieses wird in einer Dosierung von 2 x 100 mg/Tag verabreicht. Die Therapiedauer liegt bei 7 bis 10 Tagen, mindestens sollte bis 3 Tage nach der Entfieberung therapiert werden. Für Kinder und für Patienten mit Kontraindikationen für Tetrazykline kann auch Rifampicin verwendet werden. Zur Therapie einer Myokarditis wird die Therapie mit Doxycyclin über 30 Tage durchgeführt.

6.7. Prophylaxe

Es steht bisher keine Impfung gegen *Anaplasma phagocytophilum* zur Verfügung. Auch zur möglichen Wirksamkeit einer Chemoprophylaxe liegen bisher keinerlei Daten vor. Einzige Möglichkeit der Prävention von Anaplasmosen stellt daher die Minimierung eines Expositionsrisikos dar. Bei Aktivitäten im Freien mit dem Risiko eines Kontakts zu Zecken sollte lange imprägnierte Kleidung getragen werden und die nicht bedeckten Hautpartien mit einem gegen Zecken wirksamen Repellens behandelt werden.

6.8. Zusammenfassung

Die Humane Granulozytäre Anaplasmose ist eine seit rund 20 Jahren bekannte Infektion. Sie wurde bisher in Nordamerika, in Europa und in Asien nachgewiesen. Überträger des Erregers, *Anaplasma phagocytophilum*, sind Zecken der Gattung *Ixodes*. Das Krankheitsbild ist üblicherweise eine grippe-ähnliche Symptomatik. In Einzelfällen kann ein schweres schock-ähnliches, auch tödlich verlaufendes Krankheitsbild resultieren. Die Therapie erfolgt mit Doxycyclin, ersatzweise mit Rifampicin. Einzige mögliche Verfahren zur Prävention sind Maßnahmen der Zecken-Expositionsprophylaxe.

7. Weiterführende Literatur

AZAD A.F. (1990): Epidemiology of murine typhus. — Ann. Rev. Entomol. **35**: 553-569.

AZAD A.F., RADULOVIC S., HIGGINS J.A., NODEN B.H. & J.M. TROYER (1997): Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations. — Emerg. Infect. Dis. **3**: 319-327.

BAKKEN J.S. & J.S. DUMLER (2000): Human granulocytic ehrlichiosis. — Clin. Infect. Dis. **31**: 554-560.

BAKKEN J.S., KRUETH J. & C. WILSON-NORDSKOG (1996): Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. — J. Am. Med. Assoc. **275**: 199-205.

BAXTER J. (1996): The typhus group. — Clin. Dermatol. **14**: 271-275.

DAWSON J.E., ANDERSON B.E. & D.B. FISHBEIN (1991): Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. — J. Clin. Microbiol. **29**: 2838-2842.

DUMLER J.S. (2005): *Anaplasma* and *Ehrlichia* infection. — Ann. N.Y. Acad. Sci. **1063**: 361-373.

DUMLER J.S., BARBET A.S. & C.P. BEKKER (2001): Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia*, and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, description of six new species combinations and designations of *Ehrlichia equi* and HE agent as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. — Int. J. Syst. Evol. Microbiol. **51**: 2145-2165.

DUMLER J.S., CHOI K.S. & J.C. GARCIA-GARCIA (2005): Human granulocytic anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. — Emerg. Infect. Dis. **11**: 1828-1834.

DUMLER J.S., TAYLOR J.P. & D.H. WALKER (1991): Clinical and laboratory features of murine typhus in Texas, 1980 through 1987. — J. Med. Am. Assoc. **266**: 1365-1370.

ENG T.R., HARKESS J.R. & D.B. FISHBEIN (1990): Epidemiologic, clinical and laboratory findings of human ehrlichiosis in the United States 1988. — J. Am. Med. Assoc. **264**: 2251-2258.

FISHBEIN D.B., DAWSON J.E. & L.E. ROBINSON (1994): Human ehrlichiosis in the United States. — Ann. Intern. Med. **120**:736-743.

FOURNIER P.E., DUMLER J.S., GREUB G., ZHANG J., YIMIN W. & D. RAOULT (2003): Gene-sequence based criteria for the identification of new *Rickettsia* isolates and description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp.nov. — J. Clin. Microbiol. **41**: 5456-5465.

FOURNIER P.E., NDIHOKUBWAYO J.B., GUIDRAN J., KELLY P.J. & D. RAOULT (2003): Human pathogens in body and head lice. — Emerg. Infect. Dis. **8**: 1515-1518.

HIGGINS J.A., RADULOVIC S., SCHRIEFER M.E. & A.F. AZAD (1996): *Rickettsia felis*: a new species of pathogenic rickettsia isolated from cat fleas. — J. Clin. Microbiol. **34**: 671-674.

JENSENIUS M., FOURNIER P.E., KELLY P., MYRVANG B. & D. RAOULT (2003): African tick bite fever. — Lancet. Infect. Dis. **3**: 557-564.

JENSENIUS M., FOURNIER P.E. & D. RAOULT (2004): Rickettsioses and the international traveller. — Clin. Infect. Dis. **39**: 1493-1499.

KELLY D.J., FUERST P.A., CHING W.-M. & A.L. RICHARDS (2009): Scrub typhus: The geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*. — Clin. Infect. Dis. **48**: S203-S230.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

KELLY P., MATTHEWMAN L. & L. BEAT (1992): African tick-bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name. — Lancet. **340**: 982-983.

LEE H.C., KO W.C. & H.L. LEE (2002): Clinical manifestations and complications of rickettsiosis in Southern Taiwan. — J. Formos. Med. Assoc. **101**: 385-392.

MCDADE J.E. & V.F. NEWHOUSE (1986): Natural history of *Rickettsia rickettsii*. — Ann. Rev. Microbiol. **40**: 287-309.

OLANO J.P. & D.H. WALKER (2002a): Human ehrlichioses. — Med. Clin. North. Am. **86**: 375-392.

OLANO J.P. & D.H. WALKER (2002b): Current recommendations for diagnosis and treatment of human ehrlichioses. — Infect. Med. **2002**: 318-322.

PADDOCK C.D., ZAKI S.R. & T. KOSS (2003): Rickettsialpox in New York City: a persistant urban zoonosis. — Ann. N.Y. Acad. Sci. **990**: 36-44.

PAROLA P., PADDOCK C.D. & D. RAOULT (2005): Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. — Clin. Microbiol. Rev. **18**: 719-756.

PERINE P.L., CHANDLER B.P. & D.K. KRAUSE (1992): A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. — Clin. Infect. Dis. **14**: 1149-1158.

RAOULT D., DUTOUR O. & I. HOUHAMDI (2006): Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's grand army in Vilnius. — J. Infect. Dis. **193**: 112-120.

RAOULT D., FOURNIER P.E. & F. FENOLLAR (1997a): *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travellers to sub-Saharan Africa. — N. Engl. J. Med. **157**: 119-124.

RAOULT D., LASCOLA B. & M. ENEA (2003): A flea-associated rickettsia pathogenic for humans. — Emerg. Infect. Dis. **7**: 73-81.

RAOULT D. & V. ROUX (1997b): Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. — Clin. Microbiol. Rev. **10**: 694-719.

RAOULT D. & V. ROUX (1999): The body louse as a vector of reemerging human diseases. — Clin. Infect. Dis. **29**: 888-911.

RAOULT D., ROUX V. & J.B. NDIHOKUBWAYO (1997c): Jail fever (epidemic typhus) outbreak in Burundi. — Emerg. Infect. Dis. **3**: 357-360.

RAOULT D., WEILLER P.J., CHAGNON A., CHAUDET H., GALLAIS H. & P. CASANOVA (1986): Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **35**: 845-850.

RICKETTS H.T. (1906): The transmission of Rocky Mountain spotted fever by the bite of the wood tick (*Dermacentor occidentalis*). — J. Am. Med. Assoc. **47**: 358.

ROUX V. & D. RAOULT (1995): Phylogenetic analysis of the genus Rickettsia by 16S rDNA sequencing. — Res. Microbiol. **146**: 385-396.

ROUX V. & D. RAOULT (2000): Phylogenetic analysis of members of the genus *Rickettsia* using the gene encoding the outer-membrane protein rOmpB (ompB). — Int. J. Syst. Evol. Microbiol. **50**: 1449-1455.

SEONG S.Y., CHOI M.S. & I.S. KIM (2001): *Orientia tsutsugamushi* infection: overview and immune responses. — Microbes. Infect. **3**: 11-21.

WALKER D.H. (Ed.) (1988): Biology of Rickettsial Diseases. — CRC Press, vol. 1 Boca Raton: 1-146.

WALKER D.H. (1991): The role of the host factors in severity of spotted fever and typhus rickettsioses. — Ann. Rev. Microbiol. **540**: 10-19.

WALKER D.H. (2000): Diagnosing human ehrlichiosis. — ASM News **66**: 287-290.

WALKER D.H. (2002): *Rickettsia rickettsii*: as virulent as ever. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **66**: 448-449.

WATT G., JONGSAKUL K. & C. SUTTINONT (2003): Possible scrub typhus coinfections in Thai agricultural workers hospitaized with leptospirosis. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **68**: 89-91.

WONG B., SINGER C., ARMSTRONG D. & S.J. MILLIAN (1979): Rickettsialpox: case report and epidemiologic review. — J. Am. Med. Assoc. **242**: 1998-1999.

WOODWARD T.E. (1973): A historical account of the rickettsial diseases with a discussion of unresolved problems. — J. Infect. Dis. **127**: 583-594.

ZHU Y., FOURNIER P.E., EREMEEVA M. & D. RAOULT (2005a): Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. — BMC. Microbiol. **5**: 1-11.

ZHU Y., FOURNIER P.E., OGATA H. & D. RAOULT (2005b): Multispacer typing of *Rickettsia prowazekii* enabling epidemiological studies of epidemic typhus. — J. Clin. Microbiol. **43**: 4708-4712.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Gerhard DOBLER
Abteilung für Virologie und Rickettsiologie
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstrasse 11
D-80937 München
E-Mail: gerharddobler@bundeswehr.org